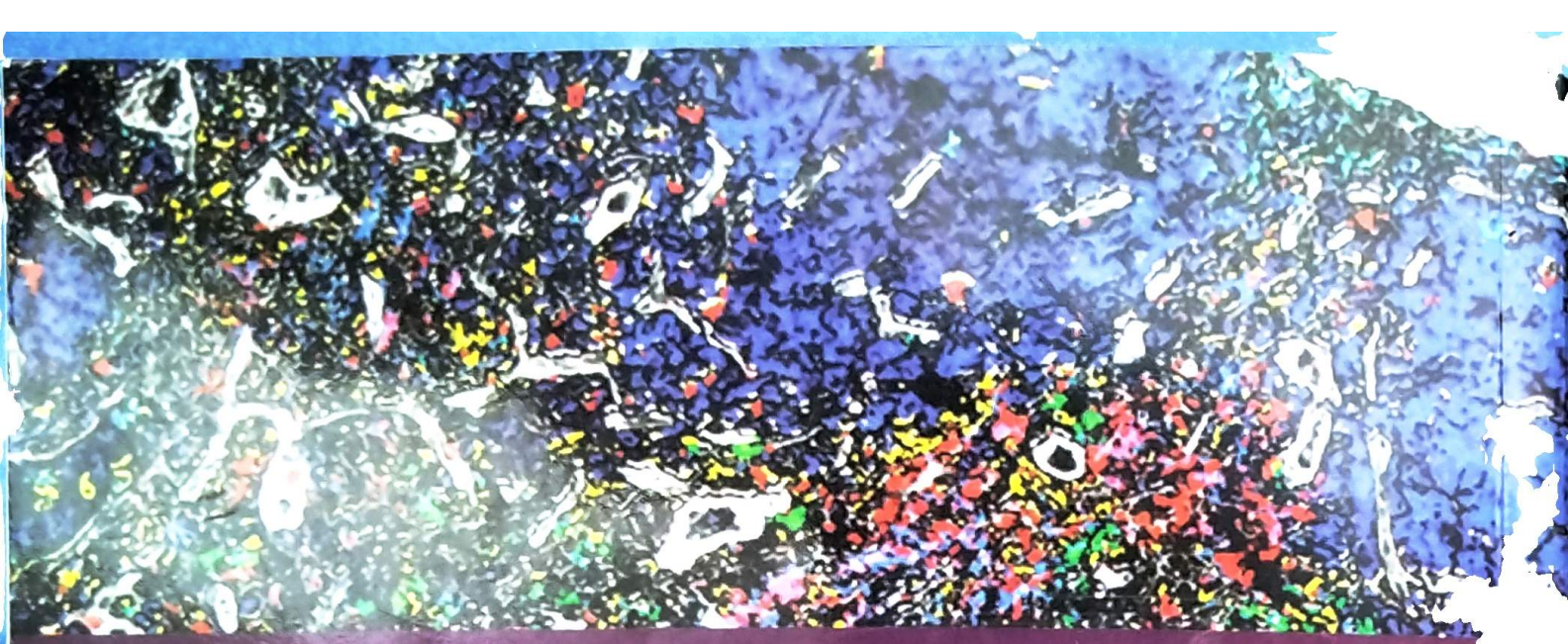


ویراست دهم

ابوالعباس ۲۰۲۲

ایمونولوژی سلولی و مولکولی

ترجمه:

دکتر ماهرو میراحمدیان

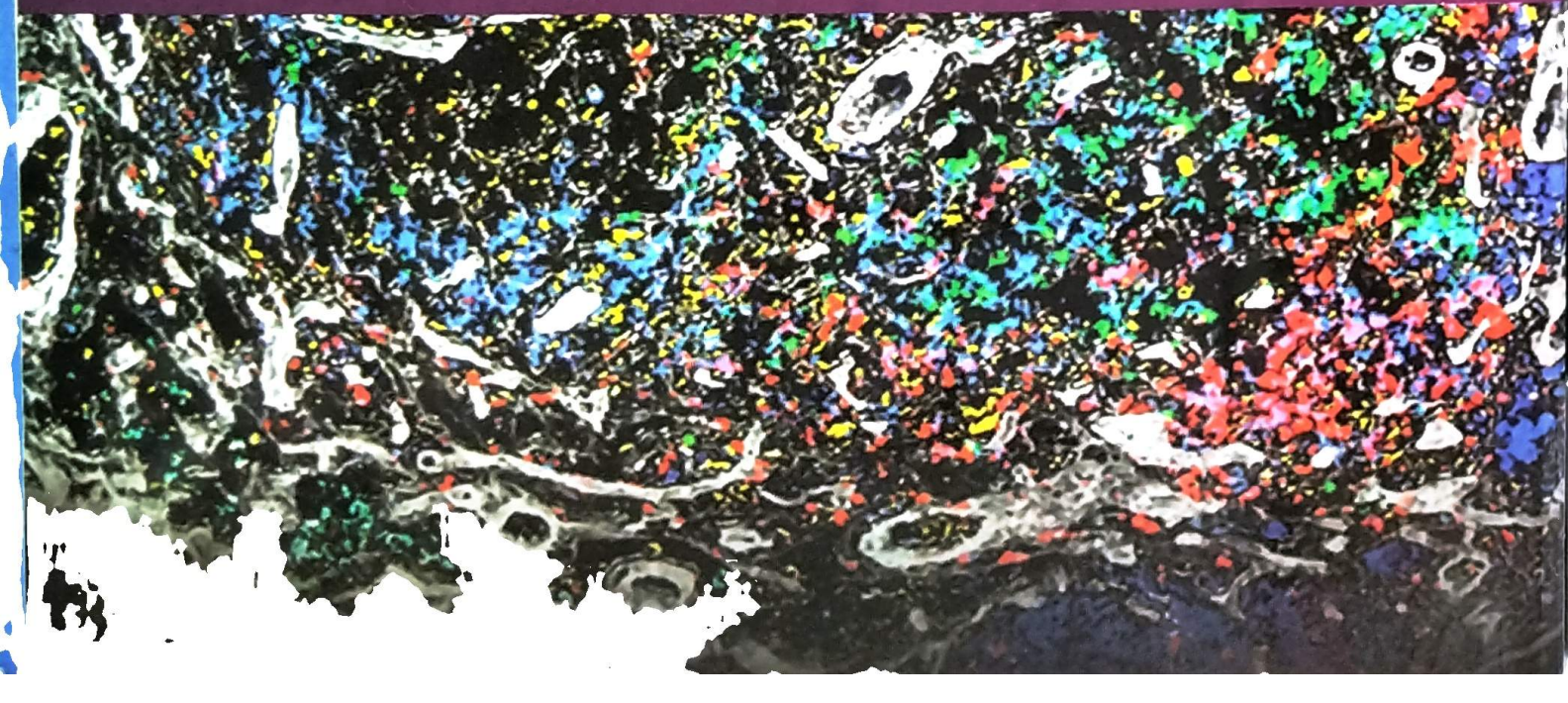
استاد گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سمیرا رجائی

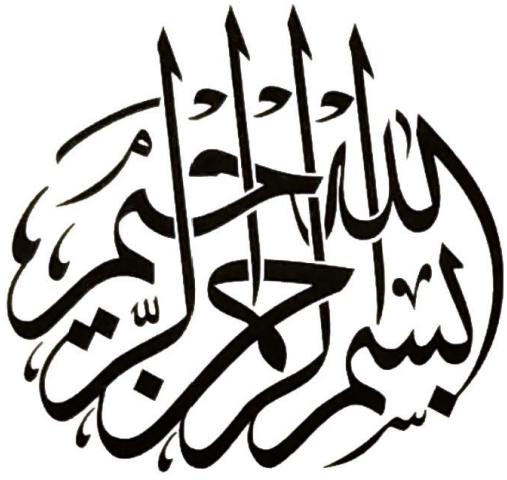
دانشیار گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

امیرحسین منصورآبادی - مونا صادق‌الوعد - دکتر محمدجواد موسوی

معصومه علی‌محمدی - مهسا تقوی






بسم الله الرحمن الرحيم

ویراست دهم

سال ۲۰۲۲

ایمونولوژی سلولی و مولکولی

Abul K. Abbas

Andrew H. Lichtmam

Shiv Pillai

ترجمه:

دکتر ماهرو میراحمدیان

استادگروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سمیرا رجائی

دانشیارگروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

امیرحسین منصورآبادی، مونا صادق‌الوعد

دکتر محمدجواد موسوی، معصومه علی‌محمدی، مهسا تقوی

سرشناسه : عباس، ابول ک.
Abbas, Abul K
عنوان و نام پدیدآور : ایمونولوژی سلولی و مولکولی ابوالعباس ۲۰۲۲/ [ابول ک. عباس، اندرو اچ. لیچمن، شیو پیلای]؛ ترجمه ماهرو میراحمدیان...[و دیگران].
مشخصات نشر : تهران: آرتین طب، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری : ۸۴۴ ص.: مصور، جدول.
شابک : ۹۷۸-۶۲۲-۲۹۳-۱۸۶-۵
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
یادداشت : ترجمه ماهرو میراحمدیان، سمیرا رجائی، امیرحسین منصورآبادی، مونا صادق‌الوعد، محمدجواد موسوی، معصومه علی‌محمدی، مهسا تقوی.
یادداشت : عنوان اصلی: Cellular and molecular immunology ,10th ed.,۲۰۲۲
یادداشت : نمایه.
موضوع : ایمنی سلولی
موضوع : Cellular immunity
موضوع : ایمنی‌شناسی مولکولی
موضوع : Molecular immunology
موضوع : پادگن‌ها — جنبه‌های ایمنی
موضوع : Antigens — Immunology
شناسه افزوده : لیچمن، اندرو اچ.
شناسه افزوده : Lichtman, Andrew H.
شناسه افزوده : پیلای، شیو
شناسه افزوده : Pillai, Shiv
شناسه افزوده : میراحمدیان، ماهرو، مترجم.
رده بندی کنگره : QH۱۸۵/۵
رده بندی دیویی : ۶۱۶/۰۷۹
شماره کتابشناسی ملی : ۸۵۱۷۸۲۹
اطلاعات رکورد کتابشناسی : فیپا

نام کتاب: **ایمونولوژی سلولی و مولکولی ابوالعباس ۲۰۲۲**

ترجمه: دکتر ماهرو میراحمدیان ـ دکتر سمیرا رجائی
امیرحسین منصورآبادی – مونا صادق‌الوعد – دکتر محمدجواد موسوی
معصومه علی‌محمدی – مهسا تقوی

ناشر: انتشارات آرتین طب

حروفچینی و صفحه‌آرایی: محمد بهمنی

نوبت چاپ: اول ـ ۱۴۰۰

تیراژ: ۱۰۰ جلد

لیتوگرافی: ندای دانش

چاپ: محمد

صحافی: محمد

شابک دوره: ۹۷۸-۶۲۲-۲۹۳-۱۸۶-۵

بها: 350000 ایمونو تومان

مرکز پخش:
تـــــهران ـ بـــلوار کشـــاورز ـ خـــیابان ۱۶ آذر ـ پـــلاک ۶۸
طبقه سوم ـ انتشارات آرتین طب **تلفن: ۸۸۹۷۱۴۰۰**

تمامی حقوق مادی و معنوی این اثر منحصرا متعلق به **مولف** می‌باشد لذا هرگونه کپی، تکثیر و بازنویسی مطالب به هر نحو ممکن در هرگونه رسانه، کتاب، مجله، جزوه و لوح فشرده بدون اجازه کتبی مولف، علاوه بر **پیگرد قانونی**، با **عدم رضایت شرعی** مولف نیز همراه می‌باشد.

مقدمه

به نام خداوند جان و خرد　　کزین برتر اندیشه برنگذرد

سپاس و ستایش به درگاه ایزد یکتا که توفیق عنایت فرمود تا ترجمه ویراست دهم کتاب ایمونولوژی سلولی و مولکولی تألیف پروفسور ابول ک. عباس استاد دانشگاه کالیفرنیا را همانند ویراست‌های دوم تا نهم تقدیم دانش‌پژوهان نمایم. شایان ذکر است ترجمه ویراست نهم این کتاب (۲۰۱۸) به عنوان کتاب سال جمهوری اسلامی ایران مورد تقدیر و اهداء لوح از وزارت فرهنگ و ارشاد اسلامی قرار گرفت.

کتاب حاضر ترجمه ویراست دهم کتاب ایمونولوژی سلولی و مولکولی شامل تجدید نظرهای اساسی درباره پیشرفت‌های علمی اخیر ایمونولوژی و کاربردهای آن می‌باشد و همانند ویراست‌های قبلی تمرکز بر روی مفاهیم و دستاوردهای علمی جدید بوده است و بسیاری از فصول جهت شفافیت و دقت بیشتر و با افزودن مطالب جدید بازنویسی گردیده بدون آن که حجم کتاب افزایش یابد.

رویکرد ایمونولوژی نوین حرکت به فراسوی اصول پایه مکانیسم‌های پاسخ‌های ایمنی است تا این اصول را برای درک مکانیسم پیدایش و درمان بیماری‌ها به کار برد. تحول در درمان‌های ایمونولوژیک طی ۲۰ سال اخیر شگفت‌انگیز بوده زیرا علوم پایه به بلوغ نسبی رسیده و مکانیسم‌های فعالسازی و تنظیم ایمنی روشن گردیده‌اند و ارتباط میان علوم پایه و پزشکی بالینی را نمایان ساخته و انجام ایمونوتراپی‌های جدید در سرطان‌ها گسترش یافته است.

به گفته مؤلف همزمان با نگارش این کتاب پاندمی SARS CoV-2 در سراسر دنیا گسترش یافت و دانش ایمونولوژی از اهمیت بسزایی در مقابله با این چالش برخوردار است و ایمونولوژیست‌ها در خط مقدم برای یافتن فرآیند ایجاد بیماری توسط ویروس، روش‌های درمانی و تولید واکسن‌های مؤثر قرار دارند.

در این ویراست همچنین مفاهیم پایه جهت شناخت بیشتر به روزرسانی شده است؛ برای مثال درک عمل ماکروفاژهای مقیم بافت، زیر رده‌های سلول‌های T خاطره‌ای و مکانیسم‌هایی که به وسیله آن اینفلامازوم‌ها و حسگرهای اسید نوکلئیک پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند و نیز توالی وقایع پاسخ آنتی‌بادی‌های وابسته به سلول‌های T و چگونگی گریز تومور از حملات سیستم ایمنی و غلبه بر آن شرح داده شده است. از سوی دیگر هر فصل طوری نگارش شده که مستقل از سایر فصول قابل خواندن و درک باشد، مفاهیم پایه به روزرسانی شده و تمام شکل‌ها بازنگری و اشکال جدید نیز اضافه شده‌اند.

ترجمه این کتاب که توسط اینجانب و همراهی سرکار خانم دکتر رجائی و با همکاری دانشجویان دکترای تخصصی ایمونولوژی خانم‌ها و آقایان: امیرحسین منصورآبادی، مونا صادق‌الوعد، دکتر محمدجواد موسوی، معصومه علی‌محمدی و مهسا تقوی به انجام رسیده است، از زحمات بسیار زیادی برخوردار بوده است، به خصوص در زمانی که پاندمی کرونا که توسط ویروس SARS CoV-2 در سال ۲۰۱۹ در کشور چین مشاهده گردید و به نام COVID-19 نامیده شد و سراسر جهان را فراگرفت و میلیون‌ها انسان در تمامی دنیا و نیز در کشور عزیزمان ایران بر اثر ابتلا به این بیماری جان باختند.

در اینجا لازم می‌دانم به روح پرفتوح شهدای سلامت که جان خود را در راه خدمت به بیماران فدا نمودند درود و سپاس بفرستیم.

از آنجایی که این بیماری التهابی تمام ارگان‌های بدن را گرفتار می‌نماید، امید است با همکاری متخصصین بالینی و علوم پایه در رشته‌های مختلف و با استفاده از تکنولوژی‌های مدرن و انجام تست‌های پیشرفته ایمونولوژی جهت تشخیص و follow up بیماران گام‌های مؤثری برداشت نموده و با تولید واکسن‌های ایمنی‌زا و کارا و واکسیناسیون کامل و به موقع افراد بتوان

موتاسیون‌های ویروس را کاهش داده و بر بیماری فائق آمد.

امید است ترجمه کتاب حاضر مورد استفاده دانشجویان، پزشکان، پیراپزشکان، پژوهشگران و متخصصین محترم بالینی قرار گیرد.

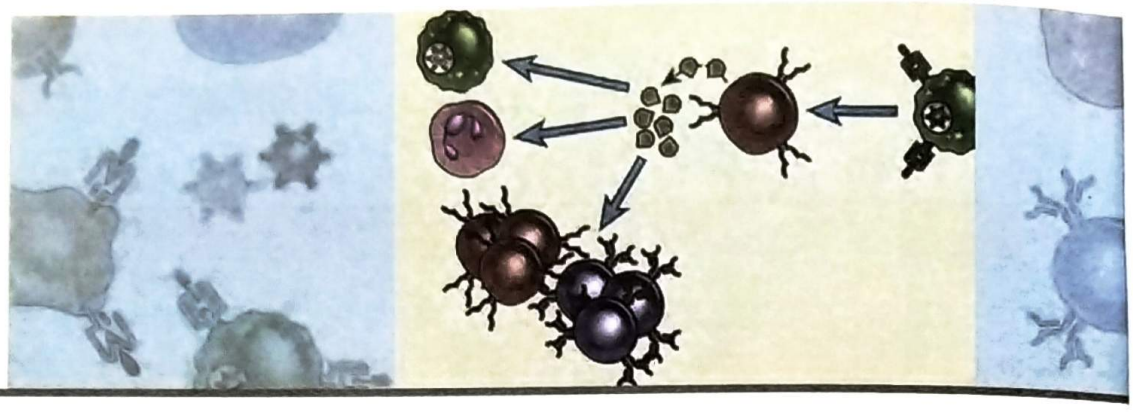
از تمامی دانشجویانی که طی سال‌ها مرا مورد لطف و تشویق خود قرار داده‌اند صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایم و این ترجمه را به تمام دانشجویان تقدیم می‌نمایم. از انتشارات آرتین طب به خصوص آقای عباس علیدایی که تسهیلات لازم را جهت چاپ و انتشار کتاب فراهم نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌نمایم. از آقای محمد بهمنی که با دقت بسیار زیاد در تایپ و صفحه‌آرایی کتاب ما را یاری نموده‌اند بسیار تشکر می‌نمایم.

در پایان اگرچه سعی شده تا آنجا که ممکن است ترجمه بدون غلط باشد معهذا اشتباهات احتمالی وجود دارد که امید است خوانندگان نقایص را ضمن تذکر بر ما ببخشایند.

دکتر ماهرو میراحمدیان
استاد گروه ایمونولوژی
دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
پاییز ۱۴۰۰

فهرست

فصل ۱ – خصوصیات و مروری بر پاسخ‌های ایمنی ۹
فصل ۲ ـ سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی ۲۵
فصل ۳ – گردش لکوسیتی و مهاجرت به بافت‌ها ۶۶
فصل ۴ – ایمنی ذاتی ۹۳
فصل ۵ – آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها ۱۵۶
فصل ۶ – عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T و عملکرد مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی ۱۸۶
فصل ۷ – پذیرنده‌های ایمنی و انتقال سیگنال ۲۲۹
فصل ۸ – تکامل لنفوسیتی و بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی ۲۸۰
فصل ۹ – فعال‌شدن لنفوسیت‌های T ۳۲۳
فصل ۱۰ – تمایز و عملکرد سلول‌های T مجری $CD4^+$ ۳۴۷
فصل ۱۱ – تمایز و عملکرد سلول‌های T مجری $CD8^+$ ۳۷۴
فصل ۱۲ – فعال‌شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی ۳۸۷
فصل ۱۳ – مکانیسم‌های اجرایی ایمنی هومورال ۴۲۴
فصل ۱۴ – ایمنی تخصص یافته در سدهای اپی‌تلیال و بافت‌های مصون از پاسخ‌های ایمنی ۴۶۰
فصل ۱۵ – تحمل ایمونولوژیک و خودایمنی ۴۹۷
فصل ۱۶ – ایمنی در برابر میکروب‌ها ۵۳۷
فصل ۱۷ – ایمونولوژی پیوند ۵۷۳
فصل ۱۸ – ایمنی در برابر تومورها ۶۱۰
فصل ۱۹ – اختلالات ازدیاد حساسیت ۶۴۳
فصل ۲۰ – آلرژی ۶۷۴
فصل ۲۱ – نقایص ایمنی اولیه و اکتسابی ۷۰۵
واژه‌نامه ۷۵۱
پیوست I – ویژگی‌های اصلی مولکول‌های CD ۸۰۶
پیوست II – سایتوکاین‌ها ۸۱۳
پیوست III – تکنیک‌های آزمایشگاهی رایج در ایمونولوژی ۸۱۷
واژه‌یاب ۸۴۱



فصل ۱

خصوصیات و مروری بر پاسخ‌های ایمنی

ایمنی ذاتی و آداپتیو ۱۱
ایمنی ذاتی ۱۳
ایمنی آداپتیو ۱۳
خصوصیات بارز پاسخ‌های ایمنی آداپتیو ۱۳
مروری بر ایمنی هومورال و ایمنی با واسطه سلولی .. ۱۶
آغاز و گسترش پاسخ‌های ایمنی آداپتیو ۲۰
ایمنی هومورال ۲۲
ایمنی با واسطه سلولی ۲۲
خلاصه ۲۳

واژه *ایمنی* (immunity) از کلمه لاتین **ایمیونیته** (immunitas) گرفته شده است که به معنای معافیت از پیگردهای قانونی است که به سناتورهای رومی در طی دوره تصدی آنها اعطا می‌شد. از نظر تاریخی، ایمنی به معنی مصونیت در برابر بیماری‌ها و به ویژه بیماری‌های عفونی است. سلول‌ها و مولکول‌های مسئول ایمنی، **سیستم ایمنی** (immune system) را به وجود می‌آورند و پاسخ جامع و هماهنگ آنها در مقابل مواد بیگانه، **پاسخ ایمنی** (immune response) نامیده می‌شود.

عملکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی، دفاع در برابر میکروب‌های عفونی است. اگرچه، مواد بیگانه غیرعفونی و محصولات سلول‌های بدخیم (توموری) و آسیب دیدهٔ خودی نیز دارای توانایی ایجاد پاسخ‌های ایمنی می‌باشند. علاوه بر این، مکانیسم‌هایی که در حالت طبیعی افراد را در مقابل عفونت محافظت می‌نمایند و همچنین باعث انهدام مواد بیگانه می‌شوند، می‌توانند در برخی موارد آسیب بافتی و بیماری را به وجود آورند. در برخی شرایط، حتی مولکول‌های خودی باعث برانگیختن پاسخ‌های ایمنی (پاسخ‌های خودایمن) می‌شوند. بنابراین، تعریف جامع‌تر پاسخ ایمنی عبارت است از واکنش در برابر میکروب‌ها و مولکول‌هایی که به عنوان بیگانه یا غیرطبیعی شناسایی می‌شوند، بدون توجه به پیامدهای فیزیولوژیک یا پاتولوژیک این واکنش. ایمونولوژی، علم مطالعه پاسخ‌های ایمنی در مفهوم گسترده‌تر و بررسی وقایع سلولی و مولکولی است که بعد از برخورد یک موجود زنده با میکروب‌ها و سایر ماکرومولکول‌های بیگانه روی می‌دهند.

مورخین معمولاً توسی‌دایدیس (Thucydides) را که در قرن پنجم قبل از میلاد در آتن زندگی می‌کرد، به عنوان اولین فردی می‌شناسند که به ایمنی در برابر عفونتی که «طاعون» (plague) نامیده بود (و احتمالاً با طاعون خیارکی (bubonic plague) که ما امروزه می‌شناسیم تفاوت دارد) اشاره کرده است. مفهوم ایمنی حفاظتی احتمالاً از مدتها قبل وجود داشته به طوری که چینی‌های باستان برای مقاوم‌سازی کودکان به آبله آنها را وادار به استنشاق پودرهای تهیه شده از زخم‌های پوستی بیماران بهبود یافته از این بیماری می‌نمودند. ایمونولوژی در شکل جدید خود، یک علم تجربی است که در

جدول ۱-۱. کارائی واکسن‌ها در برخی از بیماری‌های عفونی شایع

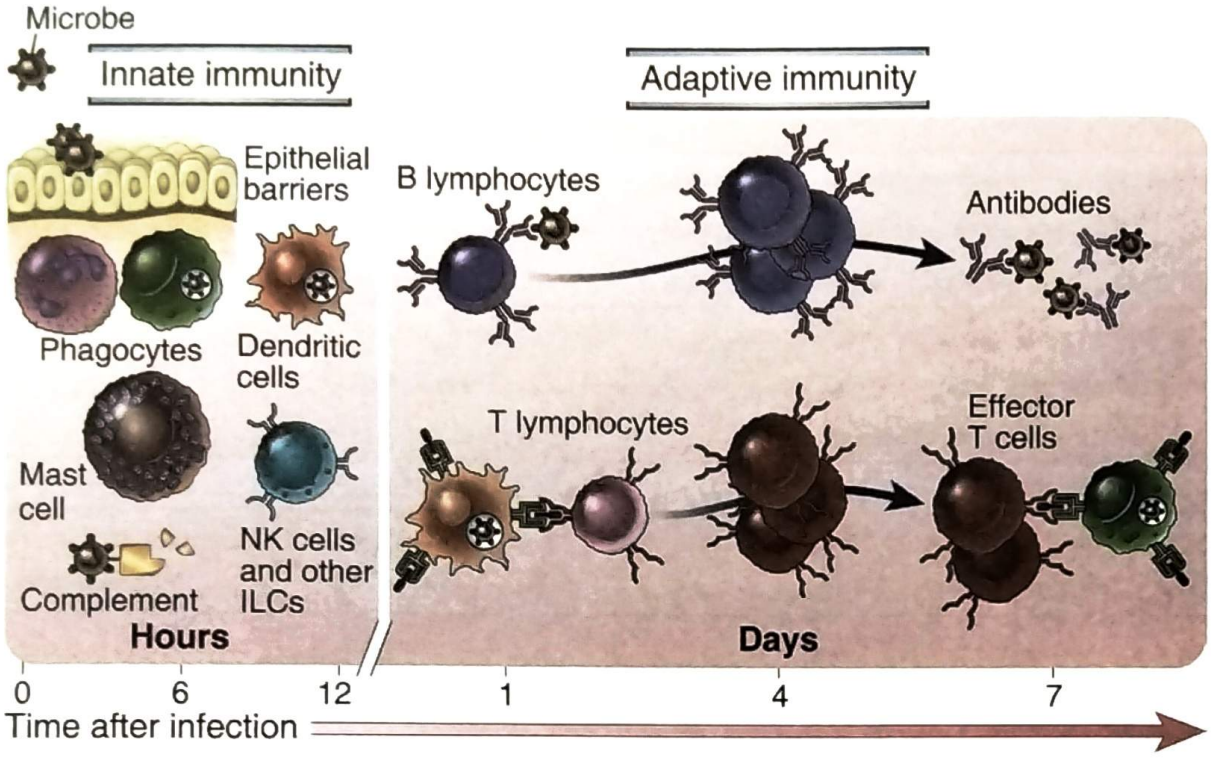
بیماری	(سال) حداکثر تعداد موارد	تعداد موارد در سال ۲۰۱۸	درصد تغییر
دیفتری	۲۰۶۹۳۹ (۱۹۲۱)	۱	-۹۹/۹۹
سرخک	۸۹۴۱۳۴ (۱۹۴۱)	۳۷۵	-۹۹/۹۵
اوریون	۱۵۲۲۰۹ (۱۹۶۸)	۲۵۱۵	-۹۵/۸۲
سیاه‌سرفه	۲۶۵۲۶۹ (۱۹۳۴)	۱۵۶۰۹	-۹۴/۱۱
فلج اطفال (فلج‌کننده)	۲۱۲۶۹ (۱۹۵۲)	۰	-۱۰۰/۰
سرخجه	۵۷۶۸۶ (۱۹۶۹)	۴	-۹۹/۹۹
کزاز	۱۵۶۰ (۱۹۲۳)	۲۳	-۹۸/۵۲
هموفیلوس آنفلوانزا نوع B	~۲۰۰۰۰ (۱۹۸۴)	۳۸	-۹۹/۸۳
هپاتیت B	۲۶۶۱۱ (۱۹۸۵)	۳۳۲۲	-۸۷/۵۱

در این جدول کاهش قابل توجه بروز برخی بیماری‌های عفونی در ایالات متحدهٔ آمریکا که برای آنها واکسن مؤثر طراحی شده است، دیده می‌شود.

آن توضیح پدیده‌های ایمونولوژیک بر اساس مشاهدات تجربی و نتایج به دست آمده از آنها می‌باشد. توسعهٔ ایمونولوژی به‌صورت یک روش تجربی، مرهون توانایی ما در دستکاری اعمال سیستم ایمنی در شرایط کنترل‌شده، می‌باشد.

اولین نمونه آشکار از این دستکاری‌ها از نظر تاریخی، که برجسته‌ترین مورد ثبت شده نیز محسوب می‌شود، واکسیناسیون موفق ادوارد جنر در برابر آبله است. جنر، پزشک انگلیسی، به واسطهٔ مشاهده‌ای در یک روستای انگلستان متوجه شد که زنان شیردوش پس از بهبودی از آبله گاوی به نوع شدیدتر آبله انسانی مبتلا نمی‌شوند. بر اساس این مشاهده، او ماده حاصل از یک پوستول آبله گاوی را به بازوی پسر بچه ۸ ساله‌ای تزریق کرد. بعداً زمانی که آبله انسانی به طور عمدی به پسربچه تلقیح شد، بیماری به وجود نیامد. رساله برجسته جنر در زمینهٔ **واکسیناسیون** (vaccination) (کلمه لاتین *vaccinus* یعنی به دست آمده از گاو [cows]) در سال ۱۷۹۸ منتشر شد. اساس بیماری‌های عفونی و واکسیناسیون، صد سال بعد به واسطهٔ کارهای لویی پاستور و رابرت کخ به طور قطعی مشخص شد. این پیشرفت‌ها جهت ایجاد ایمنی در برابر بیماری‌های عفونی مورد پذیرش عمومی قرار گرفت و واکسیناسیون مؤثرترین روش برای جلوگیری از عفونت‌ها، باقی ماند (جدول ۱-۱). تأیید علمی بر اهمیت ایمونولوژی، اعلامیه سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۸۰ بود مبنی بر این که آبله اولین بیماری عفونی است که با اجرای برنامه واکسیناسیون در سراسر جهان ریشه‌کن شده است. اهمیت سیستم ایمنی به طور چشمگیر و ناراحت کننده‌ای به واسطهٔ اپیدمی ایدز (سندرم نقص ایمنی اکتسابی)، که توسط HIV (ویروس نقص ایمنی انسان) ایجاد شده و در دهه ۱۹۸۰ آغاز شد، و همچنین همه‌گیری کووید- ۱۹، که توسط ویروس کرونا SARS-CoV-2 ایجاد شده و در سال ۲۰۱۹ آغاز گردید، آشکار شد. هر دوی این بیماری‌ها باعث بروز بیماری شدید و مرگ و میر زیادی شده و تأثیرات مخربی بر جامعه داشته‌اند. توسعه واکسن‌های مؤثر برای این دو بیماری از اولویت بالایی برخوردار است.

از دهه ۱۹۶۰ به بعد، دگرگونی قابل توجهی در شناخت ما از سیستم ایمنی و اعمال آن رخ داده است. پیشرفت‌های حاصله در تکنیک‌های کشت سلولی (از جمله تولید آنتی‌بادی مونوکلونال)، ایمونوشیمی، روش‌های نوترکیبی DNA، توالی‌یابی DNA نسل جدید، کریستالوگرافی اشعه X و تولید حیواناتی که از لحاظ ژنتیکی تغییر یافته‌اند (به ویژه موش‌های حذف ژن‌شده [knockout] و انتقال ژن یافته [transgenic])، باعث شده که ایمونولوژی از یک علم کاملاً توصیفی به علمی تبدیل شود که در آن می‌توان پدیده‌های متنوع ایمنی را از نظر ساختاری و بیوشیمیایی توصیف نمود. برخی از پیشرفت‌های مهم ایمونولوژی از دهه ۱۹۹۰ و با توسعه درمان‌هایی که اجزا مختلف سیستم ایمنی را هدف



شکل ۱-۱. ایمنی ذاتی و آداپتیو. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی، دفاع اولیه در برابر عفونت‌ها را فراهم می‌کنند. پاسخ‌های ایمنی آداپتیو دیرتر تکامل می‌یابند و نیازمند فعال‌شدن لنفوسیت‌ها هستند. کینتیک پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو به صورت تقریبی است و ممکن است در عفونت‌های مختلف تغییر کند. (سلول‌های لنفوئیدی ذاتی، Innate lymphoid cell- ILC؛ کشندهٔ طبیعی، Natural killer- NK).

قرار می‌دهند، به وجود آمدند. این پیشرفت‌ها مبتنی بر علوم پایه بوده و به طور چشمگیری سیر پیشرفت بیماری‌های التهابی و سرطان‌های بشر را تغییر دادند.

این فصل، ویژگی‌های عمومی پاسخ‌های ایمنی را مطرح می‌کند و مفاهیمی را معرفی می‌نماید که اساس ایمونولوژی نوین را تشکیل می‌دهند و در قسمت‌های دیگر این کتاب، مجدداً مطرح می‌شوند.

ایمنی ذاتی و آداپتیو

دفاع علیه میکروبها، به واسطه پاسخ‌های هماهنگ و پی در پی که ایمنی ذاتی و آداپتیو نامیده می‌شوند، ایجاد می‌گردد (شکل ۱-۱ و جدول ۲-۱). **ایمنی ذاتی** (innate immunity) (که **ایمنی طبیعی** [natural] یا **ایمنی فطری** [native] نیز نامیده می‌شود) جهت دفاع علیه میکروب‌ها در ساعات و روزهای اولیه بعد از عفونت و پیش از گسترش پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، ضروری است. ایمنی ذاتی به واسطه مکانیسم‌هایی که حتی قبل از وقوع عفونت وجود دارند (از این رو ذاتی نامیده می‌شوند) به وجود می‌آیند و قادرند علیه میکروب‌های مهاجم به سرعت واکنش نشان دهند.

برخلاف ایمنی ذاتی، پاسخ‌های ایمنی دیگری نیز وجود دارند که بعد از برخورد با عوامل عفونی، تحریک می‌شوند و شدت و قدرت دفاعی آنها، بعد از هر بار برخورد موفق با یک میکروب خاص افزایش می‌یابد. از آنجایی که این شکل ایمنی در پاسخ به عفونت و متناسب با آن تکامل پیدا می‌کند، به نام **ایمنی آداپتیو** (adaptive immunity) و **یا ایمنی اختصاصی یا ایمنی اکتسابی** (specific immunity or acquired immunity) نامیده می‌شود. سیستم ایمنی آداپتیو قادر به شناسایی و واکنش با تعداد زیادی از مواد میکروبی و اجزای غیر میکروبی که آنتی‌ژن نامیده می‌شوند می‌باشد. اگرچه بسیاری از عوامل بیماری‌زا در جهت مقاومت به پاسخ‌های ایمنی ذاتی تکامل یافته‌اند، پاسخ‌های ایمنی آداپتیو که قوی‌تر و تخصصی‌تر هستند، قادر به ریشه‌کن کردن بسیاری از این عفونت‌ها هستند. همچنین ارتباطات متعددی بین پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو وجود دارد.

جدول ۲-۱. خصوصیات ایمنی ذاتی و آداپتیو

	ذاتی	اختصاصی
مشخصات		
ویژگی (Specificity)	برای مولکول‌های مشترک در بین گروهی از میکروبهای مرتبط و مولکول‌های تولیدشده به وسیله سلول‌های آسیب دیده میزبان	برای بسیاری از آنتی‌ژنهای میکروبی و غیرمیکروبی مختلف
تنوع (Diversity)	کم: مولکول‌های شناساگری که به وسیله ژن‌های به ارث رسیده (ژرم‌لاین) کد می‌شوند	بسیار زیاد: بسیاری از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی از طریق بازآرایی سوماتیک قطعات ژنی در لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند
خاطره (Memory)	محدود	دارد
عدم واکنش به خود (Nonreactivity to self)	دارد	دارد
اجزاء		
سدهای سلولی و شیمیائی	پوست، اپی‌تلیوم مخاط؛ مولکول‌های ضدمیکروبی	لنفوسیت‌های موجود در اپی‌تلیوم؛ آنتی‌بادی‌های ترشح شده در سطوح اپی‌تلیال
پروتئین‌های ترشحی	کمپلمان، لکتین‌های مختلف	آنتی‌بادی‌ها
سلول‌ها	فاگوسیت‌ها (ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها)، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های کشندهٔ طبیعی، ماست‌سل‌ها، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی	لنفوسیت‌ها

بسیاری از اجزای ایمنی ذاتی در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو نیز عملکردهای مهمی دارند که در فصل‌های بعدی بحث خواهیم کرد.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها، سیگنال‌های خطر اولیه‌ای را فراهم می‌کند که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را تحریک می‌کنند. در مقابل، پاسخ‌های ایمنی آداپتیو اغلب با افزایش مکانیسم‌های محافظتی ایمنی ذاتی، توانایی آنها را در مبارزه مؤثرتر با میکروب‌ها افزایش می‌دهند.

سیستم ایمنی هر فرد توانایی تشخیص، پاسخ و حذف بسیاری از آنتی‌ژن‌های خارجی (غیرخودی = nonself) را دارد اما معمولاً به آنتی‌ژن‌ها و بافت‌های خودی (self) واکنش نشان نمی‌دهد. سیستم‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو جهت جلوگیری از واکنش علیه سلول‌های سالم میزبان، مکانیسم‌های مختلفی را به کار می‌گیرند.

مکانیسم‌هایی جهت دفاع از میزبان در برابر میکروب‌ها، در همه موجودات چند سلولی وجود دارد. از نظر فیلوژنی، قدیمی‌ترین مکانیسم‌های دفاع میزبان، آن دسته از ایمنی ذاتی هستند که حتی در گیاهان و حشرات نیز وجود دارند.

حدود ۵۰۰ میلیون سال پیش در ماهی‌های بدون آرواره مثل مارماهی و مارماهی دهان گرد، سیستم ایمنی حاوی سلول‌های شبه لنفوسیتی، تکامل یافت؛ این سلول‌ها دارای عملکردی شبیه لنفوسیت‌ها در گونه‌های توسعه یافته‌تر هستند و حتی به دنبال ایمونیزاسیون قادر به پاسخ می‌باشند. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی بر سطح این سلول‌ها، پروتئین‌های با تنوع محدود هستند که قادرند تعداد زیادی آنتی‌ژن را شناسایی نمایند؛ اما این پذیرنده‌ها با آنتی‌بادی‌ها و پذیرنده‌های سلول‌های T با تنوع بالا که بعداً در طول تکامل به وجود آمدند، متفاوت می‌باشند. اکثر اجزای سیستم ایمنی آداپتیو از جمله لنفوسیت‌ها با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی متنوع، آنتی‌بادی‌ها و بافت‌های لنفاوی تخصص یافته حدود ۳۶۰ میلیون سال پیش به صورت همزمان و در زمان کوتاهی در مهره‌داران آرواره‌دار (مثل کوسه‌ماهی) تکامل یافت.

ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی ذاتی تقریباً فوری به میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده پاسخ می‌دهد و واکنش تقریباً یکسانی را در برابر مواجهه‌های پی در پی ایجاد می‌کند. پذیرنده‌های ایمنی ذاتی برای ساختارهایی که در بین گروه‌های میکروب‌های مرتبط با هم مشترک هستند، اختصاصی می‌باشند و اختلافات جزئی بین میکروب‌ها را افتراق نمی‌دهند. اجزای تشکیل دهنده اصلی ایمنی ذاتی شامل (۱) سدهای فیزیکی و شیمیایی مانند اپی‌تلیوم و مواد شیمیایی ضد میکروبی که به وسیله سطوح اپی‌تلیال تولید می‌شوند؛ (۲) سلول‌های فاگوسیت کننده (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، سلول‌های دندریتیک (DCs)، ماست‌سل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells) و سایر سلول‌های لنفوئیدی ذاتی و (۳) پروتئین‌های خونی، شامل اجزای سیستم کمپلمان و دیگر میانجی‌های التهابی می‌باشند. بسیاری از سلول‌های ایمنی ذاتی، از قبیل سلول‌های دندریتیک، بعضی از ماکروفاژها و نیز ماست‌سل‌ها مقیم بافت هستند و به عنوان نگهبان برای مواظبت در برابر میکروب‌هایی که می‌توانند به بافت‌ها تهاجم پیدا کنند، عمل می‌کنند. پاسخ‌های ایمنی ذاتی توسط دو واکنش اصلی با میکروب‌ها مقابله می‌کنند. یکی از طریق فراخوانی فاگوسیت‌ها و دیگر لکوسیت‌ها و از بین بردن میکروب‌ها در پروسه‌ای که **التهاب (inflammation)** نامیده می‌شود، و دیگری توقف تکثیر ویروس یا کشتن سلول‌های آلوده به ویروس به واسطهٔ مکانیسم‌هایی متفاوت با واکنش‌های التهابی. ما در فصل ۴ در مورد ویژگی‌ها، مکانیسم‌ها و اجزای ایمنی ذاتی، بیشتر بحث خواهیم کرد.

ایمنی اَداپتیو

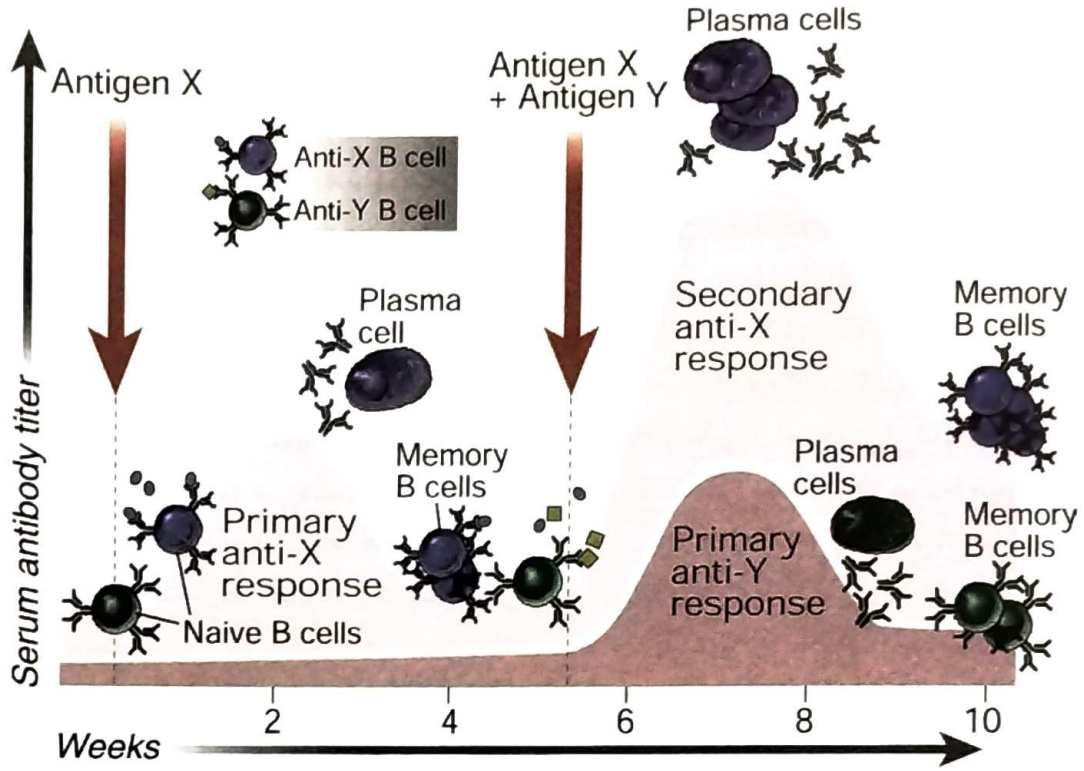
پاسخ ایمنی اَداپتیو به واسطه سلول‌هایی که لنفوسیت نامیده می‌شوند و محصولات آنها، ایجاد می‌گردد.

لنفوسیت‌ها پذیرنده‌هایی با تنوع بالا بیان می‌کنند که توانایی تشخیص طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها را دارند. دو جمعیت اصلی لنفوسیت‌ها، **لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T** هستند که انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی اَداپتیو را میانجی‌گری می‌کنند. ما در ابتدا ویژگی‌های مهم سیستم ایمنی اَداپتیو را مرور خواهیم کرد و در ادامه به انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی اَداپتیو می‌پردازیم.

خصوصیات بارز پاسخ‌های ایمنی اَداپتیو

خصوصیات بنیادی سیستم ایمنی اَداپتیو بیانگر ویژگی‌های لنفوسیت‌هایی است که این پاسخ‌ها را ایجاد می‌کنند.

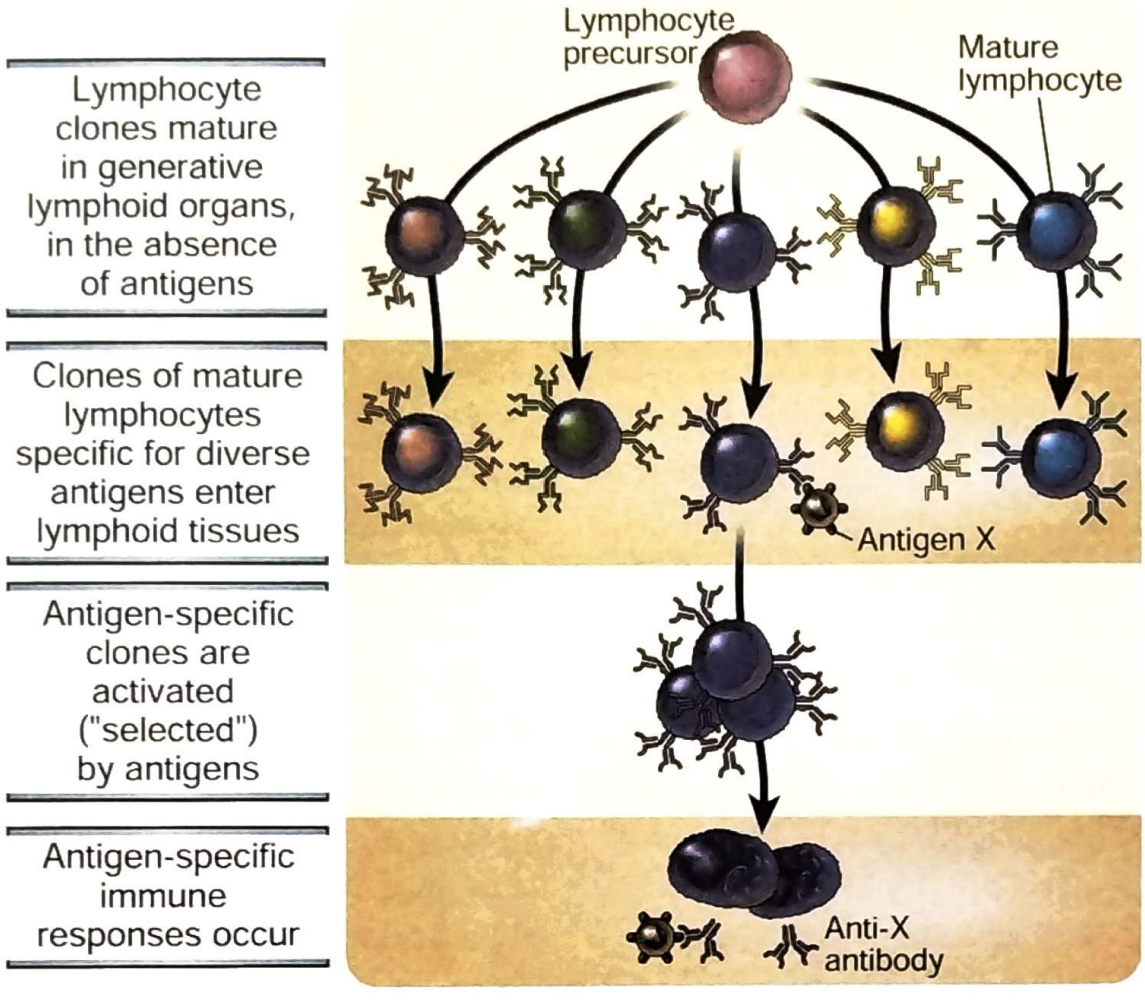
- ***ویژگی (specificity) و تنوع (diversity).*** پاسخ‌های ایمنی برای آنتی‌ژن‌های مختلف و اغلب برای اجزاء ساختمانی متفاوت یک کمپلکس پروتئین، پلی‌ساکارید یا هر ماکرومولکول‌دیگری، ویژگی دارند (شکل ۲-۱). بخش‌هایی از این آنتی‌ژن‌های پیچیده که به طور اختصاصی توسط لنفوسیت‌ها مورد شناسایی قرار می‌گیرند، **شاخص** (determinant) یا **اپی‌توپ** (epitope) نامیده می‌شوند. علت وجود این ویژگی دقیق آن است که هر یک از لنفوسیت‌ها دارای پذیرنده‌های غشایی هستند که می‌توانند تفاوت‌های اندک ساختاری بین اپی‌توپ‌های مختلف را تشخیص دهند. در افراد غیر ایمن، کلون‌هایی از لنفوسیت‌ها با ویژگی‌های مختلف وجود دارند که توانایی شناسایی و پاسخ‌دهی در برابر آنتی‌ژن‌های بیگانه را دارا هستند (شکل ۳-۱). این مفهوم بنیادی، انتخاب کلون (clonal selection) نامیده می‌شود. این فرضیه در سال ۱۹۵۷ توسط مک فارلین برنت به عنوان فرضیه‌ای جهت توضیح اینکه چگونه سیستم ایمنی بدن می‌تواند به تعداد زیاد و متنوعی از آنتی‌ژن‌ها پاسخ دهد، به روشنی بیان شد. بر اساس این فرضیه، که البته در حال حاضر یک ویژگی اثبات شده ایمنی اَداپتیو است، کلون‌های لنفوسیتی اختصاصی آنتی‌ژن، قبل و مستقل از برخورد با آنتی‌ژن، توسعه می‌یابند. یک آنتی‌ژن شناخته شده به سلول‌های کلون اختصاصی آنتی‌ژن از پیش موجود، متصل شده (انتخاب می‌کند) و آنها را فعال می‌کند که منجر به ایجاد یک پاسخ ایمنی اختصاصی علیه آن آنتی‌ژن می‌گردد. تعداد کل ویژگی‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها در یک فرد که گنجینهٔ لنفوسیتی (lymphocyte repertoire) نامیده می‌شود، بسیار زیاد است. تخمین زده می‌شود که سیستم ایمنی یک فرد، می‌تواند 10^7 تا 10^9 شاخص آنتی‌ژنی مختلف را از یکدیگر تمیز دهد. این توانایی گنجینهٔ لنفوسیتی جهت شناسایی تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌ها را **تنوع** (Diversity) می‌نامند که حاصل گوناگونی در



شکل ۲-۱. ویژگی، خاطره، و خودمحدودشوندگی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو. آنتی‌ژن‌های X و Y کلون‌های متفاوتی از سلول‌های B را فعال کرده و تولید آنتی‌بادی‌های مختلفی را القاء می‌کنند (ویژگی). پاسخ ثانویه در برابر آنتی‌ژن X سریعتر و شدیدتر از پاسخ اولیه است (خاطره). بعد از هر ایمونیزاسیون، میزان آنتی‌بادی با گذشت زمان کاهش می‌یابد (خودمحدودشوندگی، پدیده‌ای که سبب حفظ هموستاز می‌گردد). این خصوصیات در ایمنی با واسطه سلول T نیز مشاهده می‌شود.

ساختار نواحی اتصال به آنتی‌ژن در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها می‌باشد. به عبارت دیگر کلون‌های مختلف لنفوسیتی بسیاری وجود دارد و هر کلون پذیرنده آنتی‌ژنی منحصر به فردی دارد و در نتیجه ویژگی آنتی‌ژنی باعث می‌شود گنجینهٔ حاصل نیز از تنوع بسیار زیادی برخوردار باشد. به دلیل بروز پذیرنده‌های آنتی‌ژنی مختلف در کلون‌های مختلف سلول‌های B و T، گفته می‌شود که این پذیرنده‌ها توزیع کلونال (Clonally distributed) دارند. مکانیسم‌های مولکولی که این تنوع پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را ایجاد می‌کنند در فصل ۸ بحث می‌شوند. تنوع سیستم ایمنی برای دفاع افراد در مقابل پاتوژن‌های بالقوه بسیاری که در محیط وجود دارند، ضروری است.

- **خاطره *(Memory)*.** به دنبال برخورد سیستم ایمنی با یک آنتی‌ژن بیگانه، توانایی آن برای پاسخ‌دهی دوباره به همان آنتی‌ژن‌افزایش می‌یابد. پاسخ‌هایی که در برخوردهای دوم و بعدی با همان نوع آنتی‌ژن ایجاد می‌شوند، پاسخ‌های ایمنی ثانویه (secondary immune responses) نامیده می‌شوند و معمولاً سریعتر، از نظر اندازه بزرگتر و از نظر کیفی نیز متفاوت با پاسخ ایمنی اولیه در برابر همان نوع آنتی‌ژن می‌باشند (شکل ۲-۱ را ببینید). خاطره ایمونولوژیک به این دلیل اتفاق می‌افتد که در هر برخورد با یک آنتی‌ژن، سلول‌های خاطره‌ای با طول عمر زیاد و اختصاصی آنتی‌ژن تولید می‌شود. دو دلیل برای اینکه چرا پاسخ ثانویه معمولاً قوی‌تر از پاسخ ایمنی اولیه است وجود دارد. سلول‌های خاطره تجمع پیدا کرده و فراوانی بیشتری در مقایسه با لنفوسیت‌های بکر (naive) اختصاصی آنتی‌ژن، که در زمان اولیه برخورد با آنتی‌ژن حضور داشته‌اند، پیدا می‌کنند. نکته دیگر اینکه سلول‌های خاطره در مقایسه با لنفوسیت‌های بکر سریع‌تر و با شدت بیشتری نسبت به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. خاطره



شکل ۳-۱. حذف کلونال. هر آنتی‌ژن (x)کلون لنفوسیتی اختصاصی که از قبل‌موجودبوده است انتخاب می‌کند و سبب تحریک تکثیر و تمایز آن کلون می‌شود. شکل تنها لنفوسیت‌های B که به سلول‌های اجرایی ترشح کننده آنتی‌بادی تبدیل می‌شوند، را نشان می‌دهد. ولی این اصول در مورد لنفوسیت‌های T نیز کاربرد دارد.

سیستم ایمنی را قادر می‌سازد که پاسخ‌های افزایش یافته‌ای را در برخورد مداوم و یا مکرر با یک آنتی‌ژن به وجود آورد و به این ترتیب جهت مقابله با عفونت‌های حاصل از میکروب هایی که در یک محیط رایج هستند و برخورد پی در پی با آنها وجود دارد، عمل می‌کنند.

- ***عدم واکنش به خود (تحمل به خود) (Nonreactivity self tolerance)*** . یکی از برجسته‌ترین ویژگی‌های سیستم ایمنی افراد طبیعی آن است که توانایی شناسایی، پاسخ‌دهی و حذف بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیگانه (غیرخودی) را دارد ولی در برابر آنتی‌ژن‌های متعلق به هر فرد (خودی)، واکنش‌های زیان‌آور ایجاد نمی‌کند. بی‌پاسخی ایمونولوژیک را **تحمل** (tolerance) نیز می‌نامند. مکانیسم‌های متعددی مسئول حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی یا تحمل به خود هستند. این مکانیسم‌ها شامل حذف لنفوسیت‌های بارزکننده پذیرنده‌های اختصاصی برای برخی آنتی‌ژن‌های خودی، غیرفعال‌سازی لنفوسیت‌های خودواکنشگر یا مهار این سلول‌ها توسط سلول‌های دیگر (سلول‌های تنظیمی regulatory cells) است. هرگونه اختلال در ایجاد یا حفظ تحمل به خود، باعث به وجودآمدن پاسخ‌های ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های خودی (autologous) شده و به این ترتیب **بیماری‌های خودایمن** (autoimmune diseases) به‌وجود می‌آیند. مکانیسم‌های تحمل به خود و نقایص آن‌ها در فصل ۱۵

بحث خواهد شد.

به دلیل توانایی لنفوسیت‌ها و دیگر سلول‌های ایمنی به گردش در میان بافت‌ها، ایمنی آداپتیو به شکل سیستمیک است، به این معنی که حتی اگر پاسخ ایمنی در آغاز در یک محل خاص ایجاد شود، در ادامه می‌تواند محافظت در مکان‌های دوردست را فراهم کند. این ویژگی البته برای موفقیت واکسیناسیون ضروری است. تلقیح یک واکسن در زیر جلد یا بافت عضله بازو می‌تواند باعث محافظت از عفونت در تمام بافت‌ها شود.

پاسخ‌های ایمنی توسط یک سیستم حلقه‌های فیدبک مثبت که واکنش‌ها را تقویت می‌کند و مکانیسم‌های کنترلی که از واکنش‌های نامناسب یا پاتولوژیک جلوگیری می‌کند، تنظیم می‌شود. هنگامی که لنفوسیت‌ها فعال می‌شوند، مکانیسم‌هایی را آغاز می‌کنند که افزایش بیشتر مقدار پاسخ را به دنبال دارد. این فیدبک مثبت ضروری است تا تعداد کم لنفوسیت‌ها، که برای هر میکروب اختصاصی هستند، را قادر به ایجاد پاسخ گسترده‌ای کند که جهت ریشه‌کن کردن آن عفونت مورد نیاز است. بسیاری از مکانیسم‌های کنترلی در طول پاسخ‌های ایمنی فعال می‌شوند و از فعال‌شدن بیش از حد لنفوسیت‌ها که می‌تواند باعث آسیب جانبی به بافت‌های سالم و همچنین پاسخ علیه آنتی‌ژن‌های خودی شود، جلوگیری می‌کند.

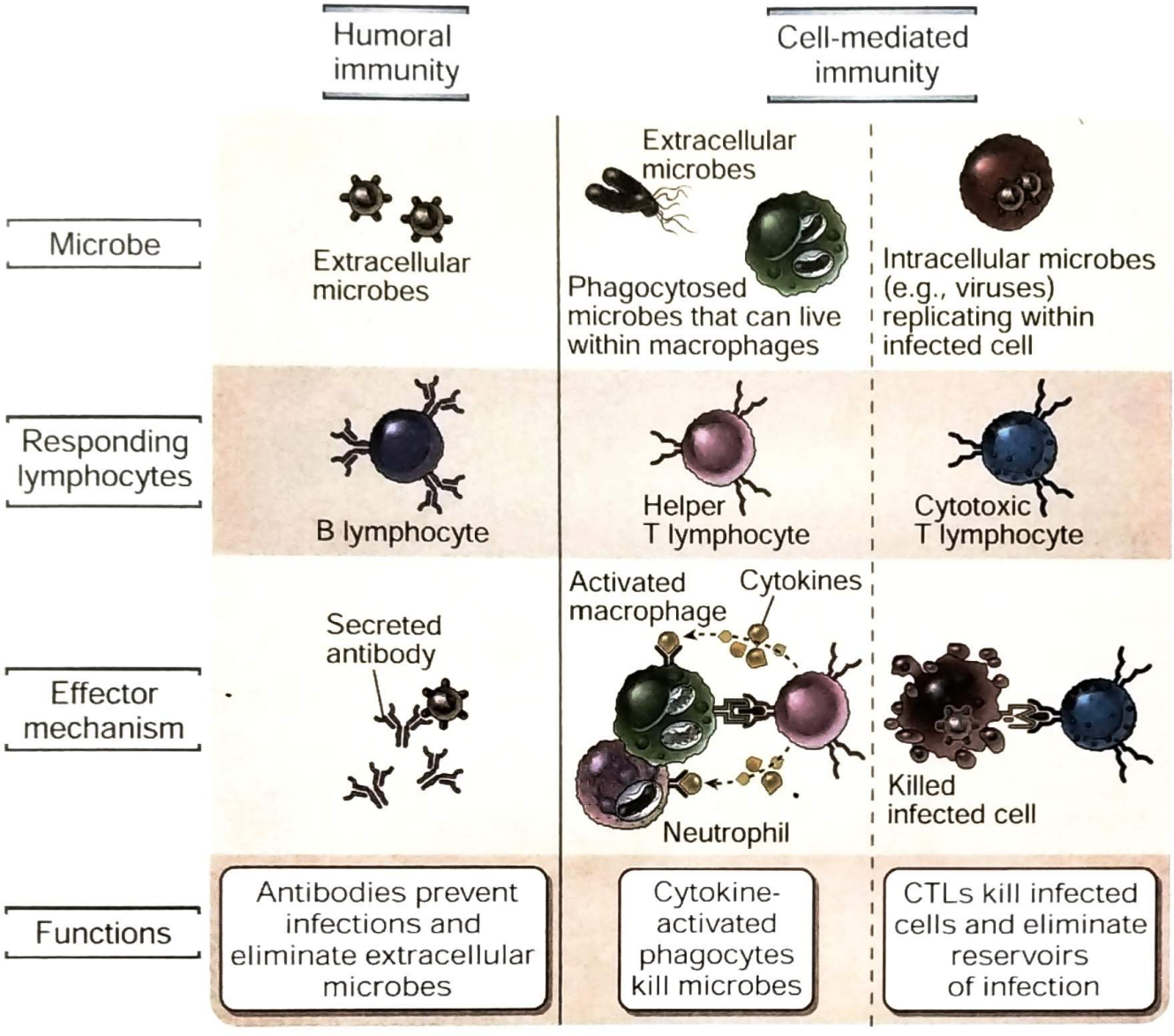
مروری بر ایمنی هومورال و ایمنی با واسطه سلولی

دو نوع ایمنی آداپتیو، به نام‌های ایمنی هومورال (humoral) و ایمنی سلولی (cell-mediated immunity) وجود دارند که توسط انواع مختلف لنفوسیت‌ها میانجی‌گری می‌شوند و در جهت حذف انواع مختلف میکروب‌ها عمل می‌نمایند (شکل ۴-۱ و ۵-۱). **ایمنی هومورال** به وسیلهٔ مولکول‌هایی در خون و نیز در ترشحات مخاطی به نام **آنتی‌بادی‌ها (antibodies)** میانجی‌گری می‌شود که توسط **لنفوسیت‌های B** تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌ژن‌های میکروبی را شناسایی کرده و عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی می‌کنند و آنها را به صورت هدفی جهت حذف توسط فاگوسیت‌ها و سیستم کمپلمان درمی‌آورند. ایمنی هومورال مکانیسم دفاعی اصلی در برابر میکروب‌ها و سموم مترشحه آنها به خارج از سلول (برای مثال به لومن مجاری گوارشی و تنفسی و درون خون) است زیرا آنتی‌بادی‌های ترشحی با اتصال به این میکروب‌ها و سموم، آنها را خنثی کرده و به حذف آنها کمک می‌کنند.

ایمنی با واسطهٔ سلولی (cell-mediated immunity) که **ایمنی سلولی** نیز نامیده می‌شود با واسطهٔ **لنفوسیت‌های T** ایجاد می‌گردد. میکروب‌های بسیاری توسط فاگوسیت‌ها بلعیده می‌شوند اما در درون آنها زنده می‌مانند و برخی میکروب‌ها، به ویژه ویروس‌ها، انواع سلول‌های میزبان را آلوده کرده و درون آنها تکثیر پیدا می‌کنند. در این مکان‌ها آنتی‌بادی‌های گردشی نمی‌توانند به آنها دسترسی پیدا کنند. یکی از عملکردهای ایمنی با واسطه سلولی، دفاع علیه این قبیل عفونت‌ها می‌باشد که تخریب میکروب‌های موجود در درون فاگوسیت‌ها و از بین بردن سلول‌های آلوده را افزایش می‌دهد و به این طریق مخزن عفونت را حذف می‌کند. گروه‌های مختلف لنفوسیت‌ها با بروز پروتئین‌های غشایی که CD نامیده شده و شماره گذاری می‌شوند، شناسایی می‌گردند. این مولکول‌های سطحی در عملکرد لنفوسیت‌ها نیز دخالت دارند. ما بعضی از مولکول‌های سطحی که برای شناسایی گروه‌های لنفوسیتی استفاده می‌شوند را در فصل ۲ معرفی می‌کنیم و در فصل‌های بعدی آنها را بیشتر مورد بحث قرار می‌دهیم. خلاصه‌ای از مولکول‌های CD که در کتاب ذکر شده‌اند، در ضمیمه I گردآوری گردیده است.

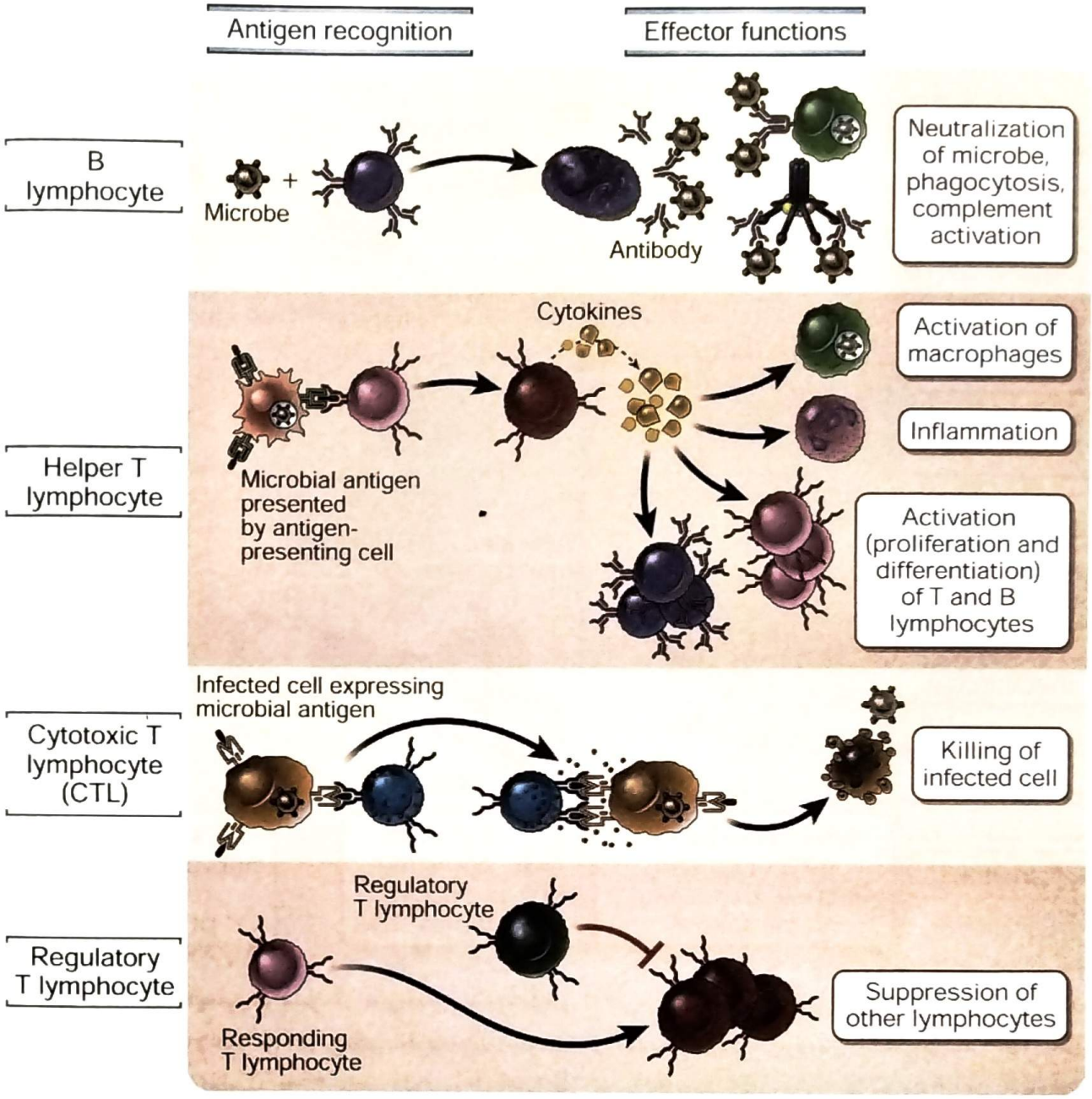
ایمنی حفاظتی (protective immunity) علیه یک میکروب ممکن است از طریق پاسخ میزبان به میکروب و یا با انتقال آنتی‌بادی‌هایی که علیه میکروب دفاع می‌کنند، ایجاد شود (شکل ۶-۱). نوعی از ایمنی را که از طریق برخورد با یک آنتی‌ژن بیگانه القاء می‌شود، **ایمنی فعال** (active immunity) می‌نامند زیرا فرد ایمن‌شده، نقش فعالی در پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن دارد. افراد و یا لنفوسیت‌هایی که با آنتی‌ژن اختصاصی مواجه نشده باشند، بکر (naive) نامیده می‌شوند که به این معنی است که از لحاظ ایمونولوژیک بی‌تجربه‌اند. افرادی که به یک آنتی‌ژن میکروبی پاسخ داده و در مواجهه بعدی با آن میکروب مصون باشند، ایمن (immune) نامیده می‌شوند.

همچنین ایمنی را می‌توان از طریق انتقال آنتی‌بادی‌ها



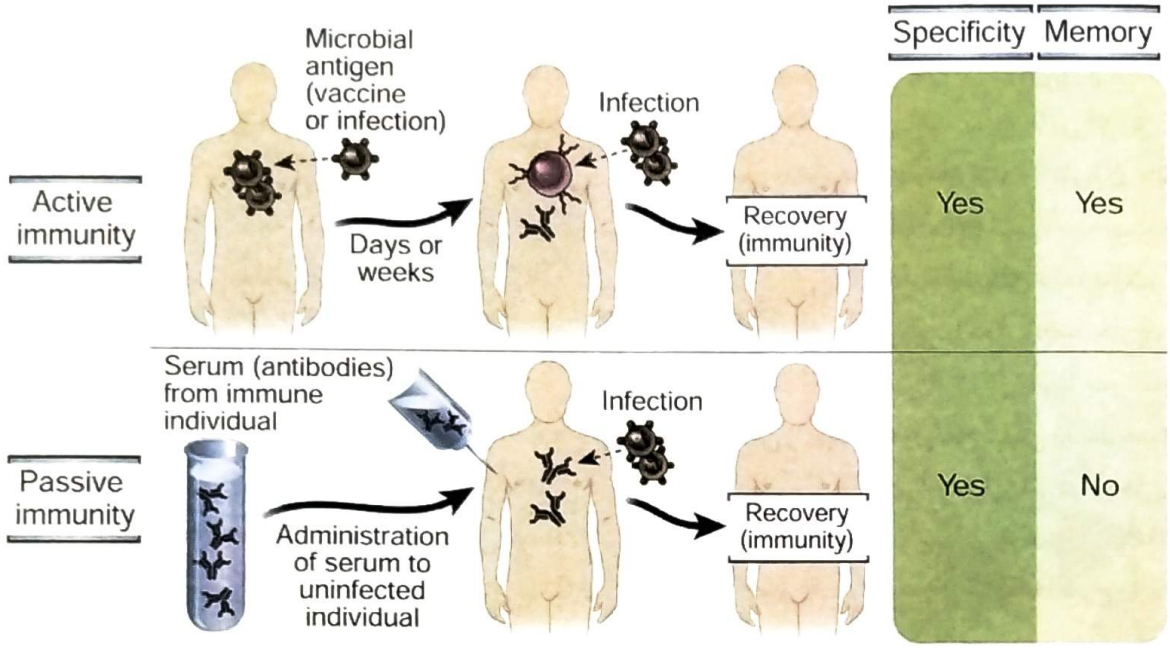
شکل ۴-۱. انواع ایمنی آداپتیو. در ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌کنند که از عفونت‌ها جلوگیری کرده و میکروب‌های خارج سلولی را حذف می‌کنند. در ایمنی با واسطه سلولی، لنفوسیت‌های T یاریگر، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را فعال می‌کنند تا میکروب‌های فاگوسیت شده را بکشند، یا لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک مستقیماً سلول‌های آلوده را تخریب می‌کنند.

از فردی که ایمن‌شده به فرد دیگری که با آنتی‌ژن برخورد نداشته، انتقال داد (شکل ۶-۱). گیرنده چنین انتقالی بدون این که برخورد قبلی و یا پاسخ‌دهی در برابر آن آنتی‌ژن را داشته باشد، به آن آنتی‌ژن خاص ایمنی پیدا می‌کند. بنابراین این نوع ایمنی را، **ایمنی غیرفعال** (passive immunity) می‌نامند. یک نمونه فیزیولوژیک مهم از ایمنی غیرفعال، انتقال آنتی‌بادی‌های مادری از طریق جفت به جنین است که به نوزاد قدرت مبارزه با عفونت‌ها را برای چندین ماه و قبل از اینکه خود وی توانایی تولید آنتی‌بادی را کسب کند، اعطا می‌نماید. ایمونیزاسیون غیرفعال همچنین یک روش مفید پزشکی برای ایجاد مقاومت سریع و بدون انتظار جهت توسعه پاسخ ایمنی فعال، است. ایمونیزاسیون غیرفعال علیه توکسین‌های بالقوه کشنده از طریق تجویز آنتی‌بادی‌ها از حیوانات و یا افراد ایمن شده، یک روش درمانی نجات‌بخش برای عفونت هاری (rabies) و مارگزیدگی می‌باشد. بیماران مبتلا به برخی بیماری‌های نقص ایمنی ژنتیکی، از طریق انتقال آنتی‌بادی‌های جمع‌آوری شده (pooled) از اهداکنندگان سالم، به صورت غیرفعال ایمونیزه می‌شوند.



شکل ۵-۱. کلاس‌های لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌های B، انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و به سلول‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی تکامل می‌یابند. لنفوسیت‌های T یاریگر، آنتی‌ژن‌ها را در سطح سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن شناسایی کرده و سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند که باعث تحریک مکانیسم‌های مختلف ایمنی و التهاب می‌شوند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک، آنتی‌ژن‌های درون سلول‌های آلوده را شناسایی کرده و این سلول‌ها را از بین می‌برند. سلول‌های T تنظیم کننده پاسخ‌های ایمنی (برای مثال به آنتی‌ژن‌های خودی) را سرکوب می‌نمایند.

اولین کار تجربی برای نمایش ایمنی هومورال در سال ۱۸۹۰ توسط امیل فون بهرینگ (Emil von Behring) و شیباسابورو کیتازاتو (Shibasaburo Kitasato) و با استفاده از استراتژی ایمونیزاسیون غیرفعال ارائه شد. آنها نشان دادند که اگر سرم حیواناتی را که با یک نوع ضعیف شده از سم دیفتری ایمن شده‌اند، به حیوانات غیرایمن انتقال دهند، حیوانات گیرنده به طور اختصاصی در برابر عفونت دیفتری مقاومت پیدا می‌کنند. اجزاء فعال سرم را پادزهر (antitoxins) نامیدند؛ زیرا قادر بود آثار بیماری‌زائی سم دیفتری را خنثی کند. این نتیجه منجر به درمان عفونت دیفتری کشنده از



شکل ۶-۱. ایمنی فعال و غیرفعال. ایمنی فعال از طریق پاسخ میزبان به یک میکروب یا آنتی‌ژن میکروبی ایجاد می‌شود، در حالی که ایمنی غیرفعال از طریق انتقال انتخابی (adoptive) آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های T اختصاصی میکروب ایجاد می‌گردد. هر دو شکل ایمنی، باعث مقاومت به عفونت می‌گردند و برای آنتی‌ژن‌های میکروبی اختصاصی هستند، اما فقط پاسخ‌های ایمنی فعال، خاطره ایمونولوژیک ایجاد می‌نمایند. انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌ها، در طی بارداری (از مادر به جنین) اتفاق می‌افتد و تزریق آنتی‌بادی‌ها به صورت درمانی، برای ایجاد ایمنی حفاظتی غیرفعال سریع در برابر توکسین‌های کشنده مورد استفاده قرار می‌گیرد. لنفوسیت‌ها تنها بین حیواناتی که از لحاظ ژنتیکی یکسان هستند، می‌توانند منتقل شوند. در انسان‌ها، لنفوسیت‌های یک فرد دیگر به عنوان بیگانه شناسایی شده و رد می‌شوند.

طریق تجویز پادزهر گردید؛ این دستاورد باعث دریافت اولین جایزهٔ نوبل در فیزیولوژی یا پزشکی توسط فون بهرینگ شد. در دههٔ ۱۸۹۰ پل ارلیش (Paul Ehrlich) ادعا کرد که سلول‌های سیستم ایمنی از طریق پذیرنده‌هایی، که او آنها را زنجیره‌های جانبی (side chains) نامید، قادر هستند سموم میکروبی را شناسایی کنند و در ادامه با ترشح این پذیرنده‌ها با میکروب‌ها مقابله کنند. او واژهٔ *آنتی‌بادی‌ها* (به دست آمده از واژهٔ ***antikörper*** در آلمانی) را برای پروتئین‌های سرم که به مواد خارجی مثل سموم متصل می‌شوند و همچنین واژهٔ *آنتی‌ژن* را برای موادی که باعث تولید آنتی‌بادی‌ها می‌شوند به کار برد. در تعریف جدید، آنتی‌ژن به مولکول‌هایی اطلاق می‌گردد که به پذیرنده‌های اختصاصی لنفوسیت‌ها متصل می‌شوند و ممکن است قادر به تحریک پاسخ ایمنی باشند و یا قادر به انجام این کار نباشد. در تعریف سختگیرانه‌تر موادی که قادر به تحریک پاسخ ایمنی باشند را **ایمونوژن** می‌نامند، اما واژهٔ آنتی‌ژن اغلب مترادف با ایمونوژن بکار برده می‌شود.

خصوصیات آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها در فصل ۵ ارائه خواهد شد. مفاهیم ارائه شده توسط ارلیش، یک مدل پیش‌گویی‌کننده برجسته برای اختصاصیت ایمنی آداپتیو بودند. این مطالعات اولیه بر روی آنتی‌بادی‌ها، منجر به پذیرش کلی تئوری هومورال‌بودن ایمنی گردید که براساس آن دفاع میزبان علیه عفونت‌ها با واسطهٔ مواد موجود در مایعات بدن (تحت عنوان humors) انجام می‌گیرد.

نخستین بار الی مچنیکوف (Èlie Metchnikoff) تئوری سلولی بودن ایمنی که بر اساس آن سلول‌های میزبان میانجی‌های اصلی ایمنی هستند، را ارائه کرد. او در سال ۱۸۸۳ یافته خود را، با نشان‌دادن فاگوسیت‌ها پیرامون خاری که به درون یک لارو ستاره دریایی شفاف فرو رفته بود، منتشر کرد که شاید نخستین شاهد تجربی در زمینه پاسخ‌دهی سلول‌ها به مهاجمین بیگانه بود. ارلیش و مچنیکوف به دلیل شناسایی اصول اساسی ایمنی، جایزهٔ نوبل را به صورت مشترک در سال ۱۹۰۸ دریافت کردند. Sir Almroth

Wright در اوایل دهه ۱۹۰۰ مشاهده کرد که عواملی در سرم ایمن‌شده وجود دارند که فاگوسیتوز باکتری‌ها را با پوشاندن آنها افزایش می‌دهند، این فرآیند که **اپسونیزه‌شدن** (opsonization) نامیده شد، تأیید می‌کرد که آنتی‌بادی‌ها میکروب‌ها را آماده می‌کنند تا به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها بلعیده شوند. طرفداران اولیه ایمنی سلولی نمی‌توانستند ثابت کنند که ایمنی حفاظتی اختصاصی علیه میکروب‌ها به وسیله سلول‌ها ایجاد می‌شود. اهمیت ایمنی سلولی در دفاع میزبان در دهه ۱۹۵۰ کاملاً ثابت شد؛ وقتی که نشان داده شد که مقاومت در برابر یک باکتری داخل سلولی، لیستریا منوسیتوژنز *(Listeria monocytogenes)*، را می‌توان توسط سلول‌ها و نه سرم به حیوانات انتقال داد. اکنون، می‌دانیم که ویژگی ایمنی با واسطه سلولی، مربوط به لنفوسیت‌های T است که اغلب با سایر سلول‌ها مانند فاگوسیت‌ها در جهت حذف میکروب‌ها، همکاری می‌کنند.

از نظر بالینی، ارزیابی پاسخ ایمنی (بطور غیرمستقیم) نسبت به میکروبی که بدن قبلا با آن مواجه شده، امکان‌پذیر است که این کار با بررسی حضور محصولات پاسخ‌های ایمنی(نظیر آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژنهای میکروبی موجود در سرم) و یا با تجویز مواد خالص شده میکروبی و ارزیابی واکنش‌ها نسبت به این مواد امکان‌پذیر است. واکنش نسبت به آنتی‌ژن تنها در فردی که قبلا با آن آنتی‌ژن مواجه شده، قابل مشاهده است که نشان‌دهندهٔ حضور سلول‌های خاطره علیه آن آنتی‌ژن می‌باشد. به این اشخاص، افراد "حساس‌شده" به آنتی‌ژن *(sensitized)* و به خود واکنش "حساسیت" *(sensitivity)* نسبت به آن آنتی‌ژن گفته می‌شود. چنین واکنشی به یک آنتی‌ژن میکروبی نشان می‌دهد که افراد حساس‌شده قادر به ایجاد یک پاسخ ایمنی محافظتی در برابر میکروب می‌باشند.

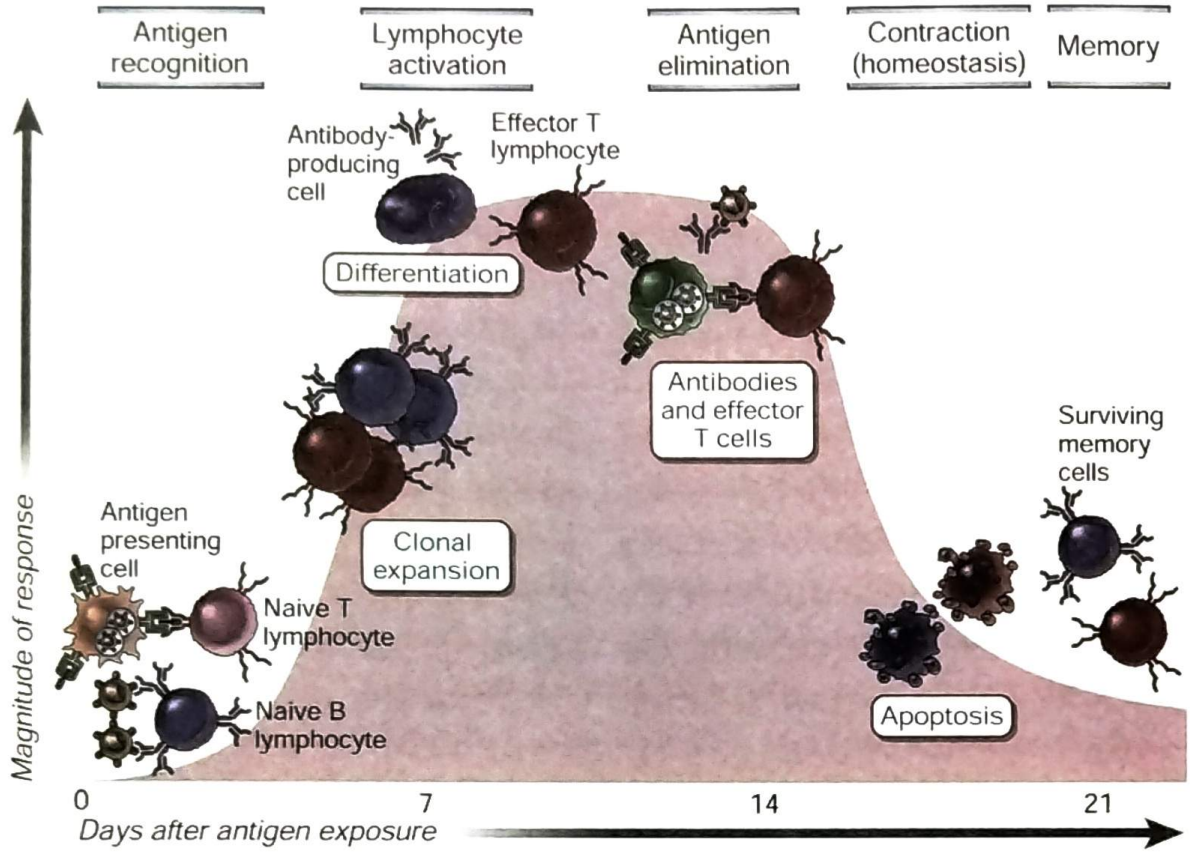
آغاز و گسترش پاسخ‌های ایمنی آداپتیو

پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به صورت چندین مرحله و با برداشت آنتی‌ژن آغاز شده و با فعال‌شدن لنفوسیت‌های اختصاصی ادامه پیدا می‌کند (شکل ۷-۱).

اکثر میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها از سطوح اپی‌تلیال وارد شده و در بافت‌ها کلونیزه می‌شوند، سپس پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به این آنتی‌ژن‌ها، در اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) گسترش می‌یابند. برای آغاز پاسخ ایمنی آداپتیو، نیاز به گرفتن آنتی‌ژن و ارائه آن به لنفوسیتهای اختصاصی می‌باشد. سلول‌هایی که این نقش را بر عهده دارند، **سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (antigen presenting cells or [APCs])** نامیده می‌شوند. تخصص‌یافته‌ترین APCها، **سلول‌های دندریتیک (DCs)** هستند که آنتی‌ژنهای میکروبی را که از محیط خارج وارد بدن می‌شوند، بدام انداخته و پس از انتقال آنها به اندام‌های لنفاوی، آنتی‌ژن را جهت آغاز پاسخ ایمنی به لنفوسیت T بکر ارائه می‌نمایند. انواع دیگری از سلولها نیز در مراحل مختلف پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی به عنوان APC عمل می‌کنند. در فصل ۶ عملکردهای APCها شرح داده خواهد شد.

لنفوسیت‌های بکر (naive lymphocytes) پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را بیان می‌کند اما هنوز به آنتی‌ژن پاسخ نداده‌اند. فعال‌شدن این لنفوسیت‌ها توسط آنتی‌ژن، منجر به تکثیر این سلول‌ها و در نتیجه بزرگ‌تر شدن کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود، فرآیندی که **گسترش کلونال (clonal expansion)** نامیده می‌شود. به دنبال آن، تمایز لنفوسیت‌های فعال شده به سلول‌هایی که توانایی حذف آنتی‌ژن را دارند انجام می‌شود. این سلول‌ها به نام **سلول‌های مجری (effector cells)** که واسطه تأثیر نهایی پاسخ ایمنی هستند و **سلول‌های خاطره (memory cells)** که برای مدت طولانی زنده مانده و پاسخ‌های قوی را نسبت به مواجهه با آنتی‌ژن تکراری ایجاد می‌کنند. حذف آنتی‌ژن اغلب نیازمند همکاری دیگر سلول‌های غیرلنفوئیدی، از قبیل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها است، سلول‌هایی که گاهی اوقات به عنوان سلول‌های مجری نامیده می‌شوند. این مراحل در فعال‌شدن لنفوسیت و تمایز آن به سلول‌های اجرایی معمولاً چند روز زمان می‌برد که روشن می‌کند که چرا پاسخ آداپتیو به کندی توسعه می‌یابد و ایمنی ذاتی محافظت اولیه را فراهم می‌کند.

پس از اینکه پاسخ ایمنی آداپتیو موجب ریشه‌کن کردن عفونت شد، محرک‌های فعال‌شدن لنفوسیت‌ها از بین رفته و اکثر سلول‌های مجری می‌میرند و در نتیجه پاسخ کاهش می‌یابد. سلول‌های خاطره باقی‌مانده و آماده پاسخ با شدت بیشتر نسبت به تکرار همان عفونت می‌باشند.



شکل ۷-۱. تکامل پاسخ‌های ایمنی آداپتیو. پاسخ‌های ایمنی آداپتیو شامل مراحل جداگانه‌ای است که سه مرحله اول آن عبارتند از: شناسایی آنتی‌ژن، فعال‌شدن لنفوسیتها و حذف آنتی‌ژن (مرحله اجرایی). وقتی که لنفوسیت‌های تحریک شده به وسیلهٔ آنتی‌ژن طی آپوپتوزیس می‌میرند، پاسخ ایمنی کاهش می‌یابد، هومئوستاز برقرار می‌شود و آن دسته از سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن که باقی می‌مانند مسئول خاطره هستند. مدت زمان هر مرحله ممکن است در پاسخ‌های ایمنی مختلف تغییر کند. محور y به صورت قراردادی میزان شدت پاسخ را نشان می‌دهد. این اصول در مورد ایمنی هومورال (که با واسطه لنفوسیت‌های B انجام می‌شود) و ایمنی سلولی (که با واسطهٔ لنفوسیت‌های T انجام می‌شود) صدق می‌کنند.

سلول‌های سیستم ایمنی به واسطهٔ پروتئین‌های ترشحی که سایتوکاین نامیده می‌شوند، با یکدیگر و با سلول‌های میزبان در تعامل هستند. این میان‌کنش‌ها در طی آغاز و مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو ضروری می‌باشند. **سایتوکاین‌ها** گروه بزرگی از پروتئین‌های ترشحی با ساختارها و عملکرد متنوع هستند، که بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو را تنظیم و هماهنگ می‌کنند. همه سلول‌های سیستم ایمنی حداقل بعضی سایتوکاین‌ها را ترشح کرده و پذیرنده‌های انتقال دهنده سیگنال اختصاصی چند سایتوکاین را بارز می‌کنند. از میان بسیاری از عملکردهای سایتوکاین‌ها که در این کتاب بحث می‌شود، می‌توان پیشبرد رشد و تمایز سلول‌های ایمنی، فعال کردن عملکردهای لنفوسیت‌ها و فاگوسیت‌ها، که میکروب‌ها را حذف می‌کنند (عملکردهای اجرایی نامیده می‌شوند) و تحریک حرکت جهت‌دار سلول‌های ایمنی از خون به بافت‌ها و درون بافت‌ها، را نام برد. زیرگروه بزرگی از سایتوکاین‌های از نظر ساختاری مرتبط به هم، که چسبندگی و مهاجرت سلولی را تنظیم می‌کنند، **کموکاین (chemokine)** نامیده می‌شوند. سایتوکاین‌ها در بیماری‌های ایمونولوژیک نیز دخالت دارند و تعدادی از مؤثرترین داروها برای درمان این بیماری‌ها با هدف قراردادن سایتوکاین‌ها توسعه یافته‌اند، که منعکس کننده اهمیت این پروتئین‌ها در پاسخ‌های ایمنی است. ما هنگام بحث درباره پاسخ‌های ایمنی، عملکردهای هر کدام از این سایتوکاین‌ها را در جایی که این پروتئین‌ها نقش‌های مهمی بازی می‌کنند، شرح می‌دهیم. لیستی از سایتوکاین‌ها و خلاصه‌ای از ویژگی‌های آنها در ضمیمه II

گردآوری شده است.

ایمنی هومورال (Humoral immunity)

لنفوسیت‌های B که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند، تکثیر یافته و به پلاسماسل‌های ترشح کننده کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها با اعمال متفاوت، تمایز می‌یابند. هر کلون از سلول‌های B یک پذیرنده آنتی‌ژنی سطح سلولی بارز می‌کند که در واقع فرم متصل به غشاء آنتی‌بادی، با یک ویژگی آنتی‌ژنی خاص است. انواع بسیار متفاوتی از آنتی‌ژن‌ها، شامل پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها، لیپیدها و مولکول‌های کوچک، توانایی تحریک پاسخ آنتی‌بادی را دارند. پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیازمند سیگنال‌های فعال کننده (کمکی) از جانب سلول‌های T $CD4^+$ می‌باشند (از لحاظ تاریخی نیز همین مسئله علت نامیدن این سلول‌های T به عنوان سلول‌های یاریگر است). سلول‌های B به بسیاری از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی، بدون دخالت سلول‌های T یاریگر پاسخ می‌دهند. هر پلاسماسل آنتی‌بادی‌هایی را ترشح می‌کند که جایگاه اتصال به آنتی‌ژن آنها مشابه پذیرنده آنتی‌ژنی سطح سلول B است که برای اولین بار آنتی‌ژن را شناسایی کرده است. پلی‌ساکاریدها و لیپیدها عمدتاً ترشح آنتی‌بادی از کلاس (ایزوتایپ) IgM (ایمونوگلبولین M) را تحریک می‌کنند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی، تولید آنتی‌بادی‌هایی با کلاس‌های مختلف (IgG، IgA، IgE) را از یک کلون منفرد سلول B، القا می‌کنند، فرآیندی که تعویض کلاس یا (ایزوتایپ سوئیچینگ) زنجیرهٔ سنگین نامیده می‌شود. این کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی عملکردهای متفاوتی را بکار می‌گیرند، که در مورد آنها بعداً بیشتر توضیح داده می‌شود. سلول‌های T یاریگر نیز، تولید آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بیشتر برای آنتی‌ژن را تحریک می‌نمایند. این فرایند که بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) نام دارد، کیفیت پاسخ ایمنی هومورال را بهبود می‌بخشد.

پاسخ ایمنی هومورال با میکروب‌ها، از راه‌های بسیاری مبارزه می‌کند. آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها متصل می‌شوند و مانع آلوده‌ساختن سلول‌ها می‌گردند و در واقع میکروب‌ها را خنثی می‌نمایند. خنثی‌سازی با واسطه آنتی‌بادی تنها مکانیسم ایمنی آداپتیو است که عفونت را، قبل از استقرار متوقف می‌کند؛ و این مسأله، علت اینکه چرا تولید آنتی‌بادی خنثی‌کنندهٔ قوی هدف کلیدی واکسیناسیون است را توضیح می‌دهد. آنتی‌بادی‌های IgG میکروب‌ها را می‌پوشانند و آنها را برای فاگوسیتوز مورد هدف قرار می‌دهند زیرا فاگوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) پذیرنده‌هایی برای بخش‌هایی از مولکول‌های IgG بارز می‌کنند. IgG و IgM سیستم کمپلمان را فعال می‌سازند و محصولات کمپلمان، فاگوسیتوز و تخریب میکروب‌ها را پیش می‌برند. IgA از اپی‌تلیوم مخاطی ترشح می‌شود و میکروب‌ها را در لومن بافت‌های مخاطی، نظیر دستگاه گوارشی و تنفسی خنثی می‌کند. بنابراین از آلودگی میزبان توسط میکروب‌های استنشاق شده و بلع شده، جلوگیری می‌کند. IgG مادری به صورت فعال از جفت عبور می‌کند و نوزاد را تا زمان بلوغ سیستم ایمنی حفاظت می‌نماید. بیشتر آنتی‌بادی‌های IgG دارای نیمه‌عمر در گردش در حدود ۳ هفته می‌باشند. در حالی که نیمه عمر دیگر کلاس‌های آنتی‌بادی فقط چند روز است. برخی پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی به مغز استخوان و یا بافت‌های مخاطی مهاجرت می‌کنند و برای سال‌ها باقی می‌مانند، و به تولید میزان کمی از آنتی‌بادی‌ها ادامه می‌دهند. آنتی‌بادی‌های تولید شده از این پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد، باعث حفاظت فوری در صورت بازگشت همان میکروب برای آلوده‌سازی میزبان می‌شوند. حفاظت مؤثرتر توسط سلول‌های خاطره‌ای فعال شده توسط میکروب ایجاد می‌گردد که این سلول‌ها به سرعت متمایز می‌شوند تا تعداد زیادی پلاسماسل تولید نمایند.

ایمنی با واسطه سلولی (cell-miediated immunity)

لنفوسیت‌های T، سلول‌های شرکت‌کننده در ایمنی با واسطه سلولی هستند که آنتی‌ژن‌های میکروب‌های وابسته به سلول را شناسایی می‌کنند. انواع مختلف سلول‌های T از طریق کمک به فاگوسیت‌ها باعث تخریب میکروب‌ها می‌شوند و یا خودشان سلول‌های آلوده را از بین می‌برند. سلولهای T، مولکول‌های آنتی‌بادی تولید نمی‌کنند. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آنها، مولکول‌های غشایی متفاوت از آنتی‌بادی‌ها می‌باشند اما از لحاظ ساختاری به آنتی‌بادی‌ها وابسته هستند (به فصل ۷

نگاه کنید). لنفوسیت‌های T از نظر ویژگی آنتی‌ژنی محدودیت دارند؛ آنها تنها پپتیدهای مشتق شده از پروتئین‌های بیگانه متصل شده به پروتئین‌های میزبان را که مولکول‌های **کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC)** نامیده می‌شوند و بر سطح سایر سلول‌ها بارز می‌شوند، شناسایی می‌کنند. در نتیجه، سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های متصل به سطح سلول‌ها و نه آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند (به فصل ۶ نگاه کنید).

لنفوسیت‌های T شامل جمعیت‌هایی هستند که عملکردهای مجزایی دارند و شناخته شده‌ترین آنها **سلول‌های T یاریگر** (helper T cells) و **لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک** یا **سیتولیتیک** (CTLs) (Cytotoxic or cytolytic T lymphocytes) می‌باشند. سلول‌های T یاریگر عمدتاً به واسطه سایتوکاین‌های ترشحی و مولکول‌های غشایی عمل کرده که سایر سلول‌ها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌کنند. در حالی که سلول‌های سایتوتوکسیک، مولکول‌هایی تولید می‌کنند که مستقیماً سلول‌های آلوده میزبان را می‌کشند. برخی از لنفوسیت‌های T، به نام **سلول‌های T تنظیم‌کننده** (regulatory T cells)، عمدتاً باعث مهار پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. خصوصیات لنفوسیت‌ها با جزئیات بیشتر در فصل ۲ و فصل‌های دیگر بحث خواهد شد.

لنفوسیت‌های T بکر پس از فعال شدن در اندام‌های لنفاوی ثانویه، به سلول‌های اجرایی تمایز یافته و بسیاری از آنها اندام‌های لنفاوی را ترک کرده و به سمت محل‌های عفونت مهاجرت می‌نمایند. هنگامی که این سلول‌های T مجری مجدداً با میکروب‌های همراه سلول برخورد می‌کنند، فعال می‌شوند و اعمالی را برای حذف این میکروب‌ها انجام می‌دهند. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، باعث فراخوانی لکوسیت‌ها می‌شوند، سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های غشای پلاسمایی، تولید مواد میکروب‌کش در فاگوسیت‌ها را تحریک می‌کنند. بنابراین، این سلول‌های T به فاگوسیت‌ها در کشتن پاتوژن‌های عفونی کمک می‌نمایند. سایر سلول‌های T $CD4^+$ یاریگر سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که به سلول‌های B در تولید یک کلاس خاص از آنتی‌بادی به نام IgE کمک کرده و باعث فعال‌سازی لکوسیت‌هایی به نام ائوزینوفیل‌ها می‌شوند و به این صورت می‌توانند کرم‌هایی را که برای فاگوسیتوز شدن بسیار بزرگ هستند، از بین ببرند. بعضی از سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ در اندام‌های لنفاوی باقی می‌مانند و از مولکول‌های غشایی و سایتوکاین‌ها جهت تحریک سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌های بسیار کارآمد و دارای عملکرد اختصاصی استفاده می‌کنند.

لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) $CD8^+$ سلول‌هایی را از بین می‌برند که میکروب‌ها را در سیتوپلاسمشان پناه داده‌اند. این میکروب‌ها ممکن است ویروس‌هایی باشند که بسیاری از انواع سلول‌ها را آلوده می‌سازند، یا باکتری‌هایی باشند که توسط ماکروفاژها بلعیده شده‌اند اما از وزیکول‌های فاگوسیتیک به داخل سیتوپلاسم (محلی دور از دسترس سیستم کشتن فاگوسیت‌ها که تا حد زیادی محدود به وزیکول‌ها است) فرار کرده‌اند. CTLها با از بین‌بردن سلول‌های آلوده، منبع عفونت را حذف می‌کنند. CTLها همچنین سلول‌های توموری را که آنتی‌ژن‌هایی را به عنوان بیگانه بروز می‌دهند، از بین می‌برند.

در ادامه این کتاب جزئیات مراحل مختلف شناسایی، فعال‌شدن، تنظیم و اعمال اجرایی را در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو شرح خواهیم داد. اصول معرفی شده در این فصل در طی فصول کتاب تکرار می‌شود.

خلاصه

- ایمنی حفاظتی علیه میکروب‌ها در مراحل اولیه از طریق واکنش‌های ایمنی ذاتی و در مراحل بعدی از طریق پاسخ‌های ایمنی آداپتیو میانجیگری می‌شود. ایمنی ذاتی از طریق ساختارهای مشترک گروههایی از میکروب‌ها و مولکول‌های بیان شده توسط سلول‌های آسیب دیده میزبان تحریک می‌شود. ایمنی آداپتیو برای میکروب‌های مختلف و آنتی‌ژن‌های غیرمیکروبی اختصاصی می‌باشد و به دنبال برخوردهای پی‌درپی با آنتی‌ژن، افزایش می‌یابد (خاطره ایمونولوژیک).
- بسیاری از خصوصیات ایمنی آداپتیو برای عملکرد طبیعی آن، اهمیت اساسی دارند. این خصوصیات شامل ویژگی برای آنتی‌ژن‌های مختلف، گنجینهٔ متنوعی با توانایی شناسایی طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها، خاطره در

برخورد با آنتی‌ژن، توانایی تشخیص آنتی‌ژن‌های بیگانه از آنتی‌ژن‌های خودی هستند.

- ایمنی ممکن است در اثر پاسخ به آنتی‌ژن (ایمنی فعال) کسب شود و یا از طریق انتقال آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های اجرائی، ایجاد گردد (ایمنی غیرفعال).
- لنفوسیت‌ها، تنها سلول‌هایی هستند که توانایی شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها را دارند و بنابراین سلول‌های اصلی ایمنی آداپتیو می‌باشند. جمعیت کلی لنفوسیت‌ها، شامل تعداد زیادی کلون می‌باشد که هر کدام از کلون‌ها ویژگی و پذیرندهٔ آنتی‌ژن منحصر به خود را دارند. دو زیرگروه اصلی لنفوسیت‌ها عبارتند از: سلول‌های B و T که در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و عملکردی با هم تفاوت دارند.
- پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، به دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه توسط لنفوسیت‌های اختصاصی آغاز می‌شوند. سلولهای تخصص‌یافته عرضه‌کننده آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌های میکروبی را بدام انداخته و آنها را برای شناسائی به لنفوسیت‌ها عرضه می‌کنند. لنفوسیت‌ها از طریق تکثیر و تمایز به سلول‌های مجری (که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن است)، و نیز سلول‌های خاطره (که باعث افزایش پاسخ در برابر برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن می‌شود)، پاسخ ایجاد می‌کنند. حذف آنتی‌ژن معمولاً به کمک سلول‌های مجری مختلف نیاز دارد. جهت فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، به آنتی‌ژن و سیگنال‌های اضافی که ممکن است از طریق میکروب‌ها یا پاسخ‌های ایمنی ذاتی در برابر میکروب‌ها فراهم شود، نیاز می‌باشد.
- ایمنی هومورال با واسطهٔ آنتی‌بادی‌هایی که توسط لنفوسیت‌های B و اخلاف تمایز یافتهٔ آنها، پلاسماسل‌ها، ترشح می‌شوند انجام می‌شود و مکانیسم دفاع علیه میکروب‌های خارج سلولی می‌باشد. آنتی‌بادی‌ها که محصولات لنفوسیت‌های B هستند، عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی می‌کنند و از طریق فاگوسیت‌ها و فعال‌سازی سیستم کمپلمان، حذف میکروب‌ها را افزایش می‌دهند.
- ایمنی سلولی با واسطهٔ لنفوسیت‌های T و محصولات آنها نظیر سایتوکاین‌ها انجام می‌گیرد و در دفاع علیه میکروب‌های داخل سلولی اهمیت دارد. لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ به ماکروفاژها در حذف میکروب‌های بلع شده کمک می‌کنند و به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی یاری می‌رسانند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ سلول‌های حاوی پاتوژن‌های داخل سلولی را از بین می‌برند و در نتیجه ذخایر عفونت را حذف می‌کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Historical Ideas

*Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Aust J Sci.* 1957;20:67–69. (*A description of the clonal selection theory. Burnet received the Nobel Prize for his contributions to the understanding of immune recognition of self vs nonself. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1960/burnet/speech/.)

Cohn M, Mitchison NA, Paul WE, et al. Reflections on the clonal-selection theory. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:823–830.

*Ehrlich P. Croonian lecture: on immunity with special reference to cell life. *Proc Royal Soc Lond.* 1900. Also Ehrlich, P., Nobel lecture: partial cell functions. *(Ehrlich's side-chain theory was the first idea about specific antigen receptors in the immune system. See* http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrlich%5dlecture.pdf.)

Jerne NK. The natural-selection theory of antibody formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1955;41:849–857.

*Metchnikoff E. Nobel lecture: on the present state of the question of immunity in infectious diseases. (*The discovery of phagocytosis in defense against foreign invaders. See.* http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/mechnikov-lecture.html.)

Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nat Immunol.* 2003;4:425–428.

Turk JL. Almroth Wright: phagocytosis and opsonization. *J Roy Soc Med.* 1994;87:576–577.

*von Behring E. Nobel lecture: serum therapy in therapeutics and medical science. *(The discovery of passive immunization with antibodies for the treatment of diphtheria and other infectious diseases. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1901/behring/lecture.)

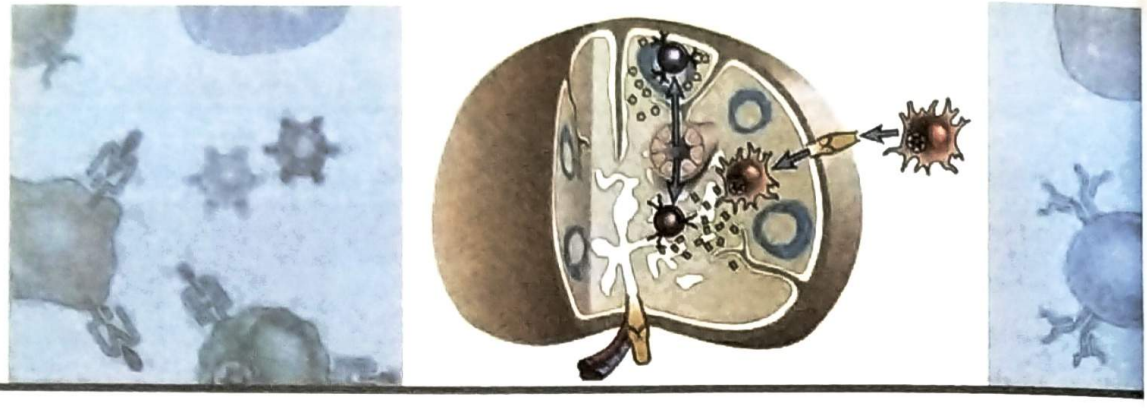
*Wright AE. *Studies on Immunisation.* London: Constable; 1909. See also Turk JL. Almroth Wright: phagocytosis and opsonization. *J Roy Soc Med.* 1994;87:576-577. (*The discovery of antibody-mediated opsonization for phagocytosis. Wright's friendship with the playwright George Bernard Shaw led to Shaw modeling a main character in his play The Doctor's Dilemma after Wright and attributing to him the proposed treatment for disease—"Stimulate the phagocytes!"*)

Evolution of the Immune System

Boehm T, Swann JB. Origin and evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Anim Biosci.* 2014;2:259–283.

Flajnik MF. A cold-blooded view of adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:438–453.

Litman GW, Rast JP, Fugmann SD. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:543–553.



فصل ۲

سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی

سلول‌های سیستم ایمنی ۲۵
فاگوسیت‌ها ۲۶
ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها ۳۴
سلول‌های دندریتیک ۳۵
لنفوسیت‌ها ۳۸
سلول‌های کشندهٔ طبیعی و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی ترشح کنندهٔ سایتوکاین ۴۹
آناتومی و اعمال بافت‌های لنفاوی ۴۹
مغز استخوان ۵۰
تیموس ۵۲
سیستم لنفاتیک ۵۵
گره‌های لنفی ۵۶
طحال ۶۱
سیستم‌های ایمنی پوستی و مخاطی ۶۳
خلاصه ۶۳

در حالت طبیعی، سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و آداپتیو به صورت سلول‌های گردشی در خون و لنف، و به صورت سلول‌های خارج عروقی در اندام‌های لنفاوی وجود دارند و تقریباً در تمام بافت‌ها، پراکنده شده‌اند. سازمان‌یابی آناتومیک این سلول‌ها در بافت‌های لنفاوی و توانایی آنها برای گردش و تبادل بین خون، لنف و بافت‌ها نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی دارد. سیستم ایمنی با چالش‌های بسیاری برای ایجاد پاسخ‌های محافظت کننده مؤثر علیه پاتوژن‌های عفونی روبرو است. اولاً، این سیستم باید بتواند به تعداد اندکی از میکروب‌های بسیار متفاوت که از هر نقطه‌ای وارد بدن می‌شوند، سریعاً پاسخ دهد. ثانیاً، در پاسخ ایمنی آداپتیو تعداد بسیار کمی از لنفوسیتهای بکر، وجود دارند که می توانند یک نوع آنتی‌ژن را بطور اختصاصی شناسایی کرده و به آن پاسخ می‌دهند. ثالثاً، مکانیسم‌های اجرایی سیستم ایمنی آداپتیو (آنتی‌بادیها و سلولهای T مجری) باید در محل‌هایی دورتر از محل شروع پاسخ ایمنی متمرکز شوند و میکروبها را از بین ببرند. ظرفیت سیستم ایمنی جهت برخورد با این چالش‌ها و انجام بهینهٔ اعمال حفاظتی، وابسته به پاسخ فوق‌العاده سریع و متنوع سلول‌های ایمنی و شیوه سازمان‌دهی این سلول‌ها در بافت‌های لنفاوی و توانایی آنها در مهاجرت از یک بافت به بافت دیگر می‌باشد.

این فصل، به توصیف سلول‌ها و بافت‌های ایجادکنندهٔ سیستم ایمنی می‌پردازد. در فصل ۳ الگوی گردش لنفوسیت‌ها در سراسر بدن و مکانیسم‌های مهاجرت لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها ارائه می‌گردد.

سلول‌های سیستم ایمنی

سلول‌هایی که دارای نقش تخصصی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو هستند شامل فاگوسیت‌ها، سلول‌های

جدول ۱-۲. تعداد طبیعی سلول‌های خونی

	تعداد متوسط در هر mm^3	محدوده طبیعی
گلبول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها)	۷۴۰۰	۴۵۰۰-۱۱۰۰۰/mm^3
نوتروفیل‌ها	۴۴۰۰	٪۴۰-۶۰
ائوزینوفیل‌ها	۲۰۰	٪۱-۴
بازوفیل‌ها	۴۰	٪۱>
لنفوسیت‌ها	۲۵۰۰	٪۲۰-۴۰
مونوسیت‌ها	۳۰۰	٪۲-۸

دندریتیک (DCs)، لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن و انواع دیگر لکوسیت‌ها می‌باشند که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن‌ها است. این سلول‌ها به طور خلاصه در فصل ۱ معرفی شدند. تقریباً همهٔ این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs) در مغز استخوان مشتق می‌شوند که به رده‌های منشعب شونده تمایز می‌یابند. سلول‌های ایمنی براساس پیش‌سازهای مشترکشان به سلول‌های میلوئیدی که شامل فاگوسیت‌ها و اغلب DCها می‌باشند، و سلول‌های لنفوئیدی که همه لنفوسیت‌ها را شامل می‌شوند، طبقه‌بندی می‌گردند. فراوانی برخی از این سلول‌ها در خون، در جدول ۱-۲ نشان داده شده است. اگرچه اکثر این سلول‌ها در خون وجود دارند، اما معمولاً پاسخ لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌ها در بافت‌های لنفاوی و سایر بافت‌ها روی می‌دهد و بنابراین احتمالاً با تغییر در تعداد لنفوسیت‌های خون همراه نیست.

بروز پروتئین‌های غشایی مختلف برای تشخیص جمعیت‌های مختلف سلول‌ها در سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای نمونه، بیشتر سلول‌های T یاریگر، پروتئین سطحی CD4 و بیشتر لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) یک پروتئین سطحی متفاوت بنام CD8 را بارز می‌کنند. این پروتئین‌های سطحی و بسیاری از پروتئین‌های سطحی دیگر در اغلب موارد به عنوان نشانگرها (markers) نام‌گذاری می‌شوند زیرا آنها انواع متفاوت جمعیت‌های سلولی را مشخص و از یکدیگر متمایز (mark) می‌نمایند. امروزه عملکرد اغلب این نشانگرها در سلول‌های بیان کننده آنها، مشخص شده است. رایج‌ترین روش جهت مشخص‌کردن بروز یک نشانگر خاص روی یک سلول، بررسی اتصال آنتی‌بادی اختصاصی نشانگر مورد نظر به سلول می‌باشد. در این زمینه، آنتی‌بادی‌های مورد اشاره به عنوان ابزار آنالیز توسط محققین یا پزشکان استفاده می‌شوند. صدها نوع مختلف آنتی‌بادی خالص به نام آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موجود می‌باشند، هر آنتی‌بادی برای مولکول خاصی اختصاصی است و با مواد شیمیایی نشان‌دار گردیده است که این امکان را فراهم می‌سازد که به آسانی بر روی سطوح سلولی و با استفاده از ابزار مناسب شناسایی شود (آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در فصل ۵ و روش‌های شناسایی آنتی‌بادی‌های نشان‌دار متصل شده به سلول‌ها در ضمیمهٔ III توضیح داده شده است). سیستم نامگذاری مجموعه تمایزی (cluster of differentiation, CD) به عنوان یک روش متحدالشکل مورد پذیرش جهت نام‌گذاری مولکول‌های سطح سلولی که برخی اوقات مشخص‌کنندهٔ ردهٔ سلولی یا مرحلهٔ تمایزی خاص می‌باشند، مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ مولکول‌های سطح سلولی به وسیلهٔ مجموعه‌ای (cluster) از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شناسایی می‌شوند. بنابراین به همهٔ پروتئین‌های سطح سلولی که از لحاظ آنتی‌ژنی قابل تمایز باشند و برخی کربوهیدرات‌ها یک شمارهٔ CD اختصاص داده می‌شود (مثل CD2 و CD1). اگرچه نشانگرهای CD در ابتدا برای تعیین زیر گروه‌های سلول‌های ایمنی در گردش (لکوسیت‌ها) ابداع شدند، اما روی همهٔ انواع سلول‌های بدن یافت می‌شوند. مولکول‌های سطح سلولی (که امروزه با شماره‌های CD مشخص می‌شوند) عملکردهای مهمی در پاسخ‌های ایمنی دارند و اهداف بسیاری از آنتی‌بادی‌های درمانی هستند که در درمان بیماری‌های التهابی و سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند. ضمیمهٔ I، لیست فعلی نشانگرهای CD لکوسیت‌ها را گردآوری کرده است که در این کتاب به آنها اشاره می‌شود.

فاگوسیت‌ها (Phagocytes)

فاگوسیت‌ها (بیگانه‌خوارها) از جمله نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها سلول‌هایی هستند که عملکرد اصلی آنها، بلع، تخریب میکروب‌ها و حذف بافت‌های آسیب دیده می‌باشد. پاسخ‌های عملکردی فاگوسیت‌ها در دفاع میزبان، شامل مراحل متوالی فراخوانی سلول‌ها به جایگاه عفونت،

جدول ۲-۲. ویژگی‌های متمایز کننده نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها

	نوتروفیل‌ها	ماکروفاژها
منشأ	HSCها در مغز استخوان	مونوسیت‌های خون: مشتق شده از HSCها در مغز استخوان (در واکنش‌های التهابی) بسیاری ماکروفاژهای مقیم بافت: مشتق شده از سلول‌های بنیادی در کیسه زرده و کبد جنینی (در تکامل اولیه)
طول عمر در بافت‌ها	۲-۱ روز	ماکروفاژهای التهابی: روزها یا هفته‌ها ماکروفاژهای مقیم بافت: سال‌ها
پاسخ‌ها به محرک‌های فعال کننده	سریع، عمر کوتاه، فعال‌شدن آنزیم‌های پیش‌ساخته	آهسته‌تر، طولانی‌تر، اغلب وابسته به نسخه‌برداری ژن جدید
فاگوسیتوز	بلع سریع میکروب‌ها	توانایی طولانی‌مدت بلع میکروب‌ها، سلول‌های آپوپتوتیک، دبری‌های بافتی و مواد بیگانه
واسطه‌های فعال اکسیژن	القای سریع توسط سرهم‌شدن فاگوسیت اکسیداز (انفجار تنفسی)	کمتر قابل توجه است
نیتریک اکسید	مقدار کم یا فقدان	القاء بعد از فعال‌شدن نسخه‌برداری از iNOS
دگرانولاسیون	پاسخ عمده، القاء توسط بازآرایی اسکلت سلولی	قابل توجه نیست
تولید سایتوکاین	میزان کم در هر سلول	عمده فعالیت عملکردی، مقادیر زیاد در هر سلول، نیازمند فعال‌شدن نسخه‌برداری از ژن‌های سایتوکاینی
تشکیل NET	القای سریع، به وسیلهٔ بیرون‌ریختن محتویات هسته‌ای	خیر
پیروپتوز	خیر	قابل توجه: فعال‌سازی کاسپاز ۱

در این جدول تفاوت‌های عمده نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها فهرست شده است. واکنش‌هایی که در جدول بالا خلاصه شده‌اند، در متن توصیف شده‌اند. قابل توجه است که دو نوع سلول ویژگی‌های مشترک بسیاری همچون فاگوسیتوز، کموتاکسی و توانایی مهاجرت از رگ‌های خونی به سوی بافت‌ها دارند.
HSC: سلول بنیادی خونساز، iNOS: نیتریک اکسید سنتاز قابل القاء، NET: دام‌های خارج سلولی نوتروفیل.

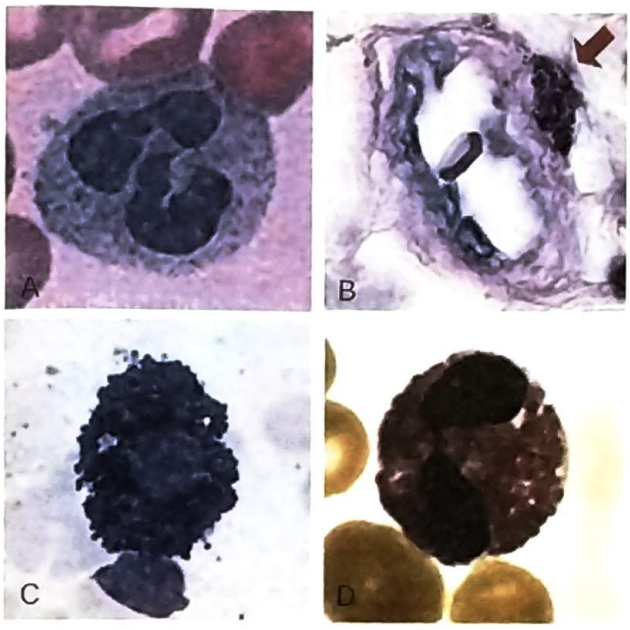
شناسایی میکروب‌ها و فعال‌شدن توسط آنها، بلع میکروب‌ها طی روند بیگانه‌خواری و انهدام میکروب‌های بلعیده شده می‌باشد. علاوه بر این، فاگوسیت‌ها از طریق تماس مستقیم و ترشح سایتوکاین‌ها با سلول‌های دیگر ارتباط برقرار می‌کنند تا از این طریق پاسخ‌های ایمنی را تقویت یا تنظیم نمایند.

نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های خون که بعد از ورود به بافت‌ها به ماکروفاژها تمایز می‌یابند در مغز استخوان تولید می‌شوند، در خون گردش می‌کنند، و به مکان‌های التهاب فراخوانده می‌شوند. اگرچه هر دو به طور فعالی فاگوسیتوز کننده هستند ولی تفاوت‌های مهمی دارند (جدول ۲-۲). پاسخ نوتروفیل سریع‌تر و طول عمر این سلول‌ها بعد از ورود به بافت‌ها کوتاه است، در حالی که ماکروفاژها در بافت‌ها، برای مدت‌های طولانی می‌توانند زنده بمانند به طوری که پاسخ ماکروفاژ ممکن است برای مدت طولانی باقی بماند. نوتروفیل‌ها غالباً از طریق بازآرایی اسکلت سلولی و فعال‌سازی آنزیم، پاسخ‌های گذرا و سریع ایجاد می‌کنند، در حالی که پاسخ‌های ماکروفاژ بیشتر به نسخه‌برداری ژنی القاءشده و بروز پروتئین وابستگی دارد. به علاوه، همان‌طور که در ادامهٔ این فصل، بحث خواهیم کرد، زیرده‌هایی از ماکروفاژها وجود دارند که به طور طبیعی در بافت‌های سالم ساکن می‌شوند، اما نوتروفیل‌ها در بافت‌های سالم حضور ندارند. بیگانه‌خوارها دارای اعمال مهمی در ایمنی ذاتی

(فصل ۴ را ببینید) و همچنین در فاز اجرایی بعضی از پاسخ‌های ایمنی آداپتیو (فصل ۱۰ را ببینید) می‌باشند. همچنین بحث‌های جزئی‌تر در خصوص نقش بیگانه‌خوارها در پاسخ‌های ایمنی در فصول بعدی آورده می‌شود، این جا ما خصوصیات مورفولوژی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را توضیح خواهیم داد و به صورت خلاصه پاسخ‌های عملکردی آنها را معرفی خواهیم کرد.

نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها فراوان‌ترین جمعیت گلبول‌های سفید در گردش و سلول اصلی در واکنش‌های التهابی حاد می‌باشند. نوتروفیل‌ها به شکل سلول‌های کروی با قطر ۱۲–۱۵ μm و دارای زوائد غشایی متعدد در گردش خون یافت می‌شوند. هسته هر نوتروفیل به سه تا پنج لوبول متصل به هم تقسیم می‌شود (شکل A، ۱–۲). نوتروفیل‌ها به دلیل مورفولوژی هسته‌شان، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر (PMNs) نیز نامیده می‌شوند تا از سلول‌های مونونوکلئر (ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها)، که هستهٔ آنها چندلوبی نمی‌باشد، افتراق داده شوند. سیتوپلاسم این سلول‌ها حاوی دو نوع گرانول متصل به غشاء می‌باشد. اکثریت این گرانول‌ها به نام گرانول‌های اختصاصی پر از آنزیم‌هایی نظیر لیزوزیم، کلاژناز و الاستاز هستند. این گرانول‌ها تمایل به رنگ‌پذیری قوی با رنگ‌های بازی یا اسیدی (به ترتیب هماتوکسیلین و ائوزین) ندارند؛ این رنگ‌ها جهت تشخیص افتراقی نوتروفیل‌ها از دو نوع لکوسیت دیگر دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی در گردش خون به نام **بازوفیل‌ها** و **ائوزینوفیل‌ها** به کار می‌روند. سایر گرانول‌های نوتروفیل‌ها را به دلیل این که با رنگ‌های آزور A رنگ‌آمیزی می‌شوند، گرانول‌های آزوروفیلیک (azurophilic granules) می‌نامند که حاوی آنزیم‌ها (مانند میلوپراکسیداز) و مواد میکروب‌کش نظیر دیفنسین‌ها و کاتلیسیدین‌ها هستند که در فصل ۴ در مورد آنها بحث خواهد شد. نوتروفیل‌ها در مغز استخوانی گردشی تولید می‌شوند و دارای پیش‌سازهای مشترکی با مونوسیت‌ها هستند. تولید نوتروفیل‌ها به وسیلهٔ فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت– ماکروفاژ (GM-CSF) تحریک می‌شود. یک انسان بالغ روزانه بیش از ۱×۱۰^{۱۱} نوتروفیل تولید می‌کند و هر نوتروفیل قبل از مرگ فقط در حدود چند ساعت



شکل ۱–۲. مورفولوژی نوتروفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها. A) میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا نوتروفیل خون، نشانگر هستهٔ چندلوبی می‌باشد، به همین دلیل این سلول‌ها لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار نیز نامیده می‌شوند. همچنین در این شکل گرانول‌های سیتوپلاسمی کم رنگ مشخص است. **B)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا قسمتی از پوست، نشانگر یک ماست‌سل (پیکان) در کنار عروق خونی کوچک است که با واسطهٔ حضور گلبول‌های قرمز در مجرا قابل تشخیص است. گرانول‌های سیتوپلاسمی در ماست‌سل که ارغوانی رنگ گرفته‌اند، پر از هیستامین و واسطه‌های دیگر می‌باشند که بر روی عروق خونی مجاور جهت افزایش جریان خون و تحویل پروتئین‌های پلاسما و لکوسیت‌ها به بافت تأثیر می‌گذارند. **C)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا بازوفیل خون نشانگر خصوصیت دارابودن گرانول‌های سیتوپلاسمی به رنگ آبی می‌باشد. **D)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا ائوزینوفیل خون، نشانگر خصوصیت هسته قطعه قطعه شده (segmented) و گرانول‌های سیتوپلاسمی قرمز رنگ می‌باشد.

یا نهایتاً تا ۵ روز، در خون گردش می‌نماید. نوتروفیل‌ها پس از ورود میکروب‌ها به سرعت، به نواحی عفونت مهاجرت می‌کنند. بعد از ورود به بافت، نوتروفیل‌ها تنها به مدت ۱ تا ۲ روز فعالیت داشته و سپس اغلب آنها می‌میرند.

عملکرد اصلی نوتروفیل‌ها فاگوسیتوز کردن میکروب‌ها، به خصوص میکروب‌های اپسونیزه شده، و فرآورده‌های

حاصل از سلول‌های نکروز شده و تخریب اینها در فاگولیزوزوم‌ها می‌باشد. علاوه بر این، نوتروفیل‌ها ممکن است محتویات گرانولی ترشح کنند و همچنین ممکن است با بیرون ریختن محتویات هسته‌ای خود تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (neutrophil exracellular traps [NETs]) را تشکیل دهند که میکروب‌های خارج سلولی را بی‌حرکت می‌کنند و می‌کشند ولی ممکن است به بافت‌های سالم نیز آسیب برسانند.

فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای

سیستم فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، از سلول‌های در حال گردش به نام مونوسیت‌ها که بسیاری از آنها بعد از مهاجرت به بافت‌ها تبدیل به ماکروفاژ می‌شوند، و ماکروفاژهای مقیم بافتی که ابتدا در طی زندگی جنینی از کیسه زرده یا پیش‌سازهای خون‌ساز مشتق می‌شوند، تشکیل شده است.

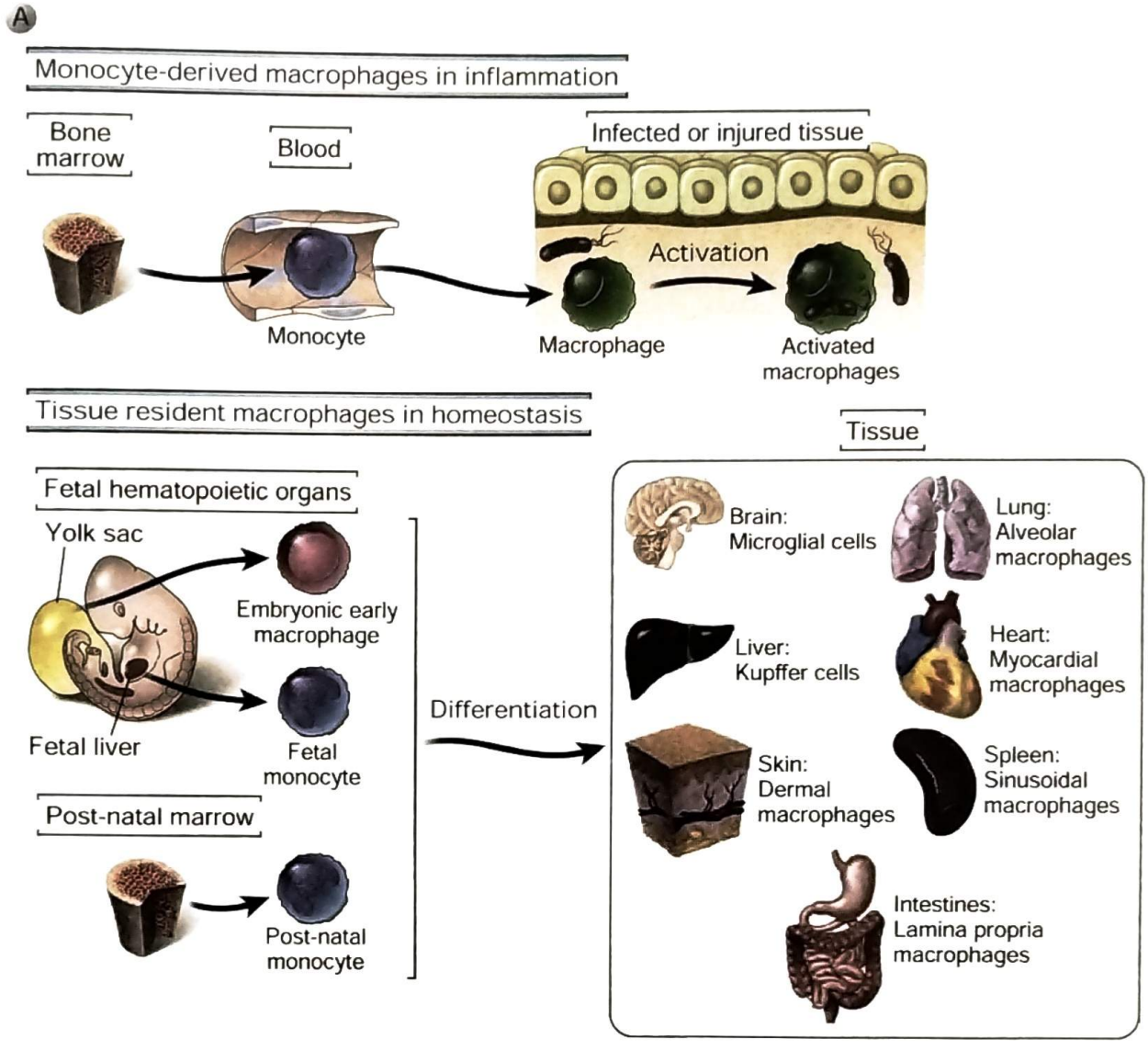
تکامل ماکروفاژها و مونوسیت‌ها

پس از تولد، سلول‌های ردهٔ مونوسیتی- ماکروفاژی تحت تأثیر سایتوکاینی به نام فاکتور محرک کلونی مونوسیت (یا ماکروفاژ) (M-CSF) از سلول‌های پیش‌ساز متعهد شده در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. این پیش‌سازها بالغ شده و به مونوسیت‌هایی تبدیل می‌شوند که در جریان خون وارد شده و گردش می‌کنند، جایی که طول عمر کوتاه حدود ۱ تا ۷ روز دارند (شکل ۲-۲). مونوسیت‌های خون به طور مؤثری به درون جایگاه‌های بافتی عفونت یا آسیب فراخونده می‌شوند، و بنابراین اغلب ماکروفاژهای موجود در محل‌های التهاب، از نوع مشتق از مونوسیت هستند.

اغلب ماکروفاژهای مقیم بافتی با طول عمر طولانی از مغز استخوان مشتق نشده‌اند بلکه در طی تکامل جنینی از پیش‌سازهای کیسه زرده یا کبد جنینی منشأ گرفته‌اند این سلول‌ها ظرفیت خود نوسازی دارند و بنابراین می‌توانند تعداد ثابتی از خود را حفظ کنند. آنها اغلب بسته به عضوی که در آن مقیم می‌شوند، خصوصیات ظاهری (فنوتیپ) تخصص یافته‌ای به خود می‌گیرند (شکل ۲-۲ را ببینید). سلول‌های کوپفر که پوشانندهٔ سینوزوئیدها در کبد هستند، ماکروفاژهای آلوئولار در ریه و سلول‌های میکروگلیال در مغز مثال‌هایی از ماکروفاژهای مقیم در بافت‌ها هستند. در حالت پایدار بدن، مونوسیت‌های خون به میزان کمی به درون بافت‌های سالم فراخوانده می‌شوند، که در آنجا به ماکروفاژهای مقیم بافتی تمایز می‌یابند. این مسیر تمایز مونوسیت به ماکروفاژهای بافتی، خودنوسازی سلول‌های با منشأ جنینی را تکمیل می‌کند و مسئول انواع مختلف ماکروفاژهای مقیم در بافت‌های مختلف می‌باشد.

زیر رده‌های مونوسیت‌ها

مونوسیت‌ها ۱۰-۱۵μm قطر داشته و حاوی هسته لوبیائی‌شکل و سیتوپلاسم گرانول‌دار ظریفی هستند؛ در سیتوپلاسم آنها، لیزوزوم‌ها، واکوئل‌های فاگوسیتیک و فیلامان‌های اسکلت سلولی دیده می‌شود (شکل ۳-۲). همه مونوسیت‌های انسانی مولکول‌های مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) نوع II، CD11b و CD86 را بیان می‌کنند و همه مونوسیت‌های موش CD115، CD11b و CD64 را بارز می‌کنند. مونوسیت‌ها، سلول‌های ناهمگنی هستند و زیر رده‌های متفاوتی دارند که توسط عملکرد و مارکرهای سطح سلولی و نه از طریق مورفولوژی افتراق داده می‌شوند. هم در انسان‌ها و هم در موش‌ها فراوان‌ترین مونوسیت‌ها که مونوسیت‌های کلاسیک یا مونوسیت‌های التهابی (که ۹۰ تا ۹۵٪ از مونوسیت‌های خون را در انسان تشکیل می‌دهند) نامیده می‌شوند، واسطه‌های التهابی تولید می‌کنند، فاگوسیتوز کننده هستند و به سرعت به محل عفونت یا آسیب بافتی فراخوانده می‌شوند. نوع دوم مونوسیت‌های در گردش، که مونوسیت‌های غیرکلاسیک (۵٪ تا ۱۰٪ مونوسیت‌های خون) نام دارند، بعد از عفونت یا آسیب به بافت‌ها فراخوانده می‌شوند و در ترمیم مشارکت می‌کنند. مونوسیت‌های التهابی/ کلاسیک اغلب از طریق بیان نسبتاً بالای CD14 (انسان) یا Ly6C و CCR2 (موش) از مونوسیت‌های غیرکلاسیک افتراق داده می‌شوند. برخی از مونوسیت‌های غیرکلاسیک به خزیدن در طول سطوح اندوتلیال معروف هستند (تحت عنوان گشت زدن [Patrolling] توصیف می‌شود)، آنها در آنجا میکروپارتیکل‌های لومینال را پاک‌سازی می‌کنند و ممکن است نقش مهمی در حذف میکروب‌های در گردش و ترمیم نقایص سد اندوتلیال داشته باشند. ارتباط تکاملی بین زیررده‌های مونوسیتی کاملاً شناخته نشده است.

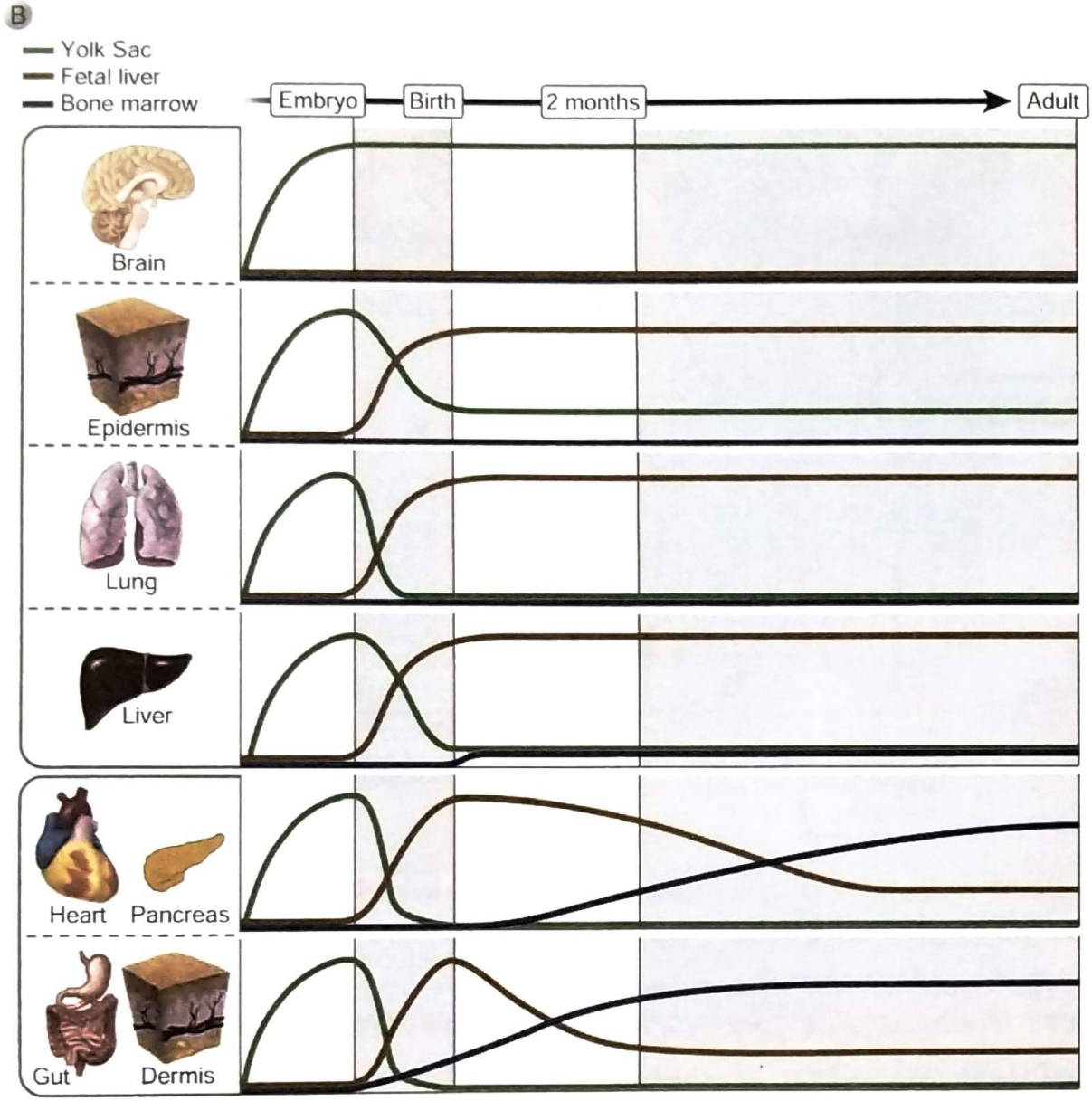


شکل ۲-۲. بلوغ فاگوسیت‌های تک هسته‌ای. A. مسیرهای تکاملی ماکروفاژ. در طی واکنش‌های التهابی، پیش‌سازها در مغز استخوان مونوسیت‌های در گردش خون را به وجود می‌آورند که به بافت‌های محیطی وارد شده و بالغ شده و به ماکروفاژهای با عمر کوتاهی تبدیل می‌شوند که به صورت موضعی فعال می‌شوند. بسیاری از ماکروفاژهای مقیم بافت در دوران جنینی از پیش‌سازهای خون‌ساز اولیهٔ در کیسه زرده و از پیش‌سازهای خون‌ساز کبد جنینی و مغز استخوان ایجاد می‌شوند. مونوسیت‌های خون در دوران پس از تولد می‌توانند مقادیر متغیری از ذخیره مقیم بافتی از ماکروفاژها را در بافت‌های مختلف فراهم کنند.

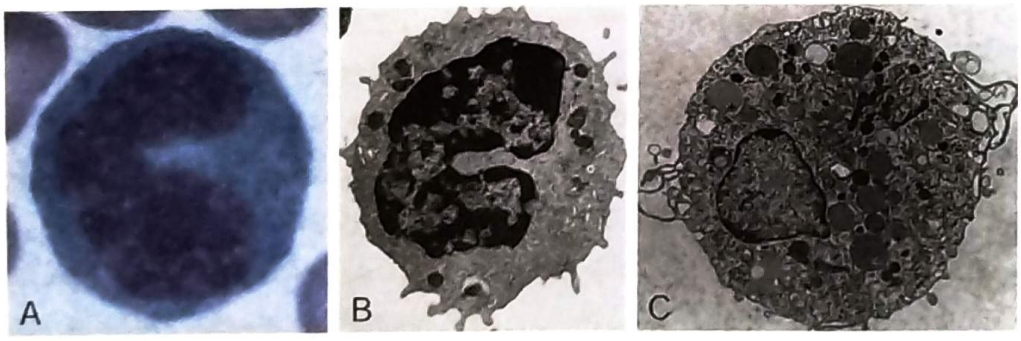
عملکردهای ماکروفاژها

ماکروفاژها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو علیه عفونت‌ها و در ترمیم بافت‌های آسیب دیده، نقش‌های ضروری بازی می‌کنند (شکل ۴-۲).

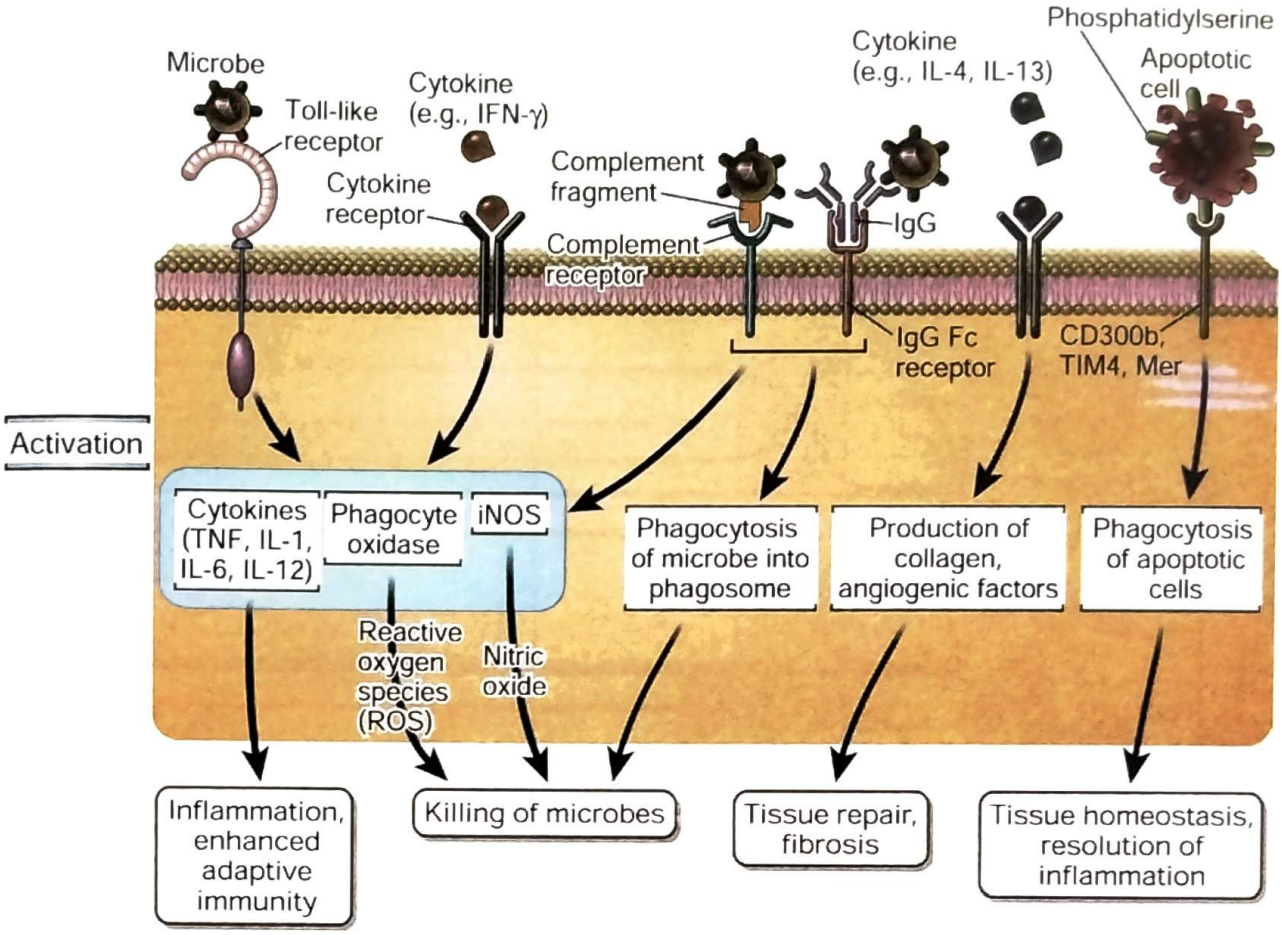
- عملکرد اصلی ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت در دفاع میزبان، بلعیدن میکروب‌ها از طریق روند فاگوسیتوز و سپس کشتن میکروب‌های بلعیده شده می‌باشد. مکانیسم‌های فاگوسیتوز و کشتن که در فصل ۴ اشاره خواهد شد، شامل تشکیل ارگانل‌های سیتوپلاسمی متصل به غشای محتوی میکروب‌ها، ادغام این ارگانل‌ها با لیزوزوم‌ها، تولید آنزیمی واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن که برای میکروب‌ها سمی هستند در لیزوزوم‌ها و هضم پروتئین‌های میکروبی توسط آنزیم‌های



شکل ۲-۲ (ادامه). B. مشارکت نسبی هر یک از پیش‌سازهای موجود در کیسه زرده، کبد جنینی و مغز استخوان پس از تولد، در تولید ماکروفاژهای ساکن در بافت‌های مختلف در شرایط پایدار، که از طریق مطالعات نقشهٔ سرنوشت سلولی (cell fate mapping studies) در موش مشخص شده است.



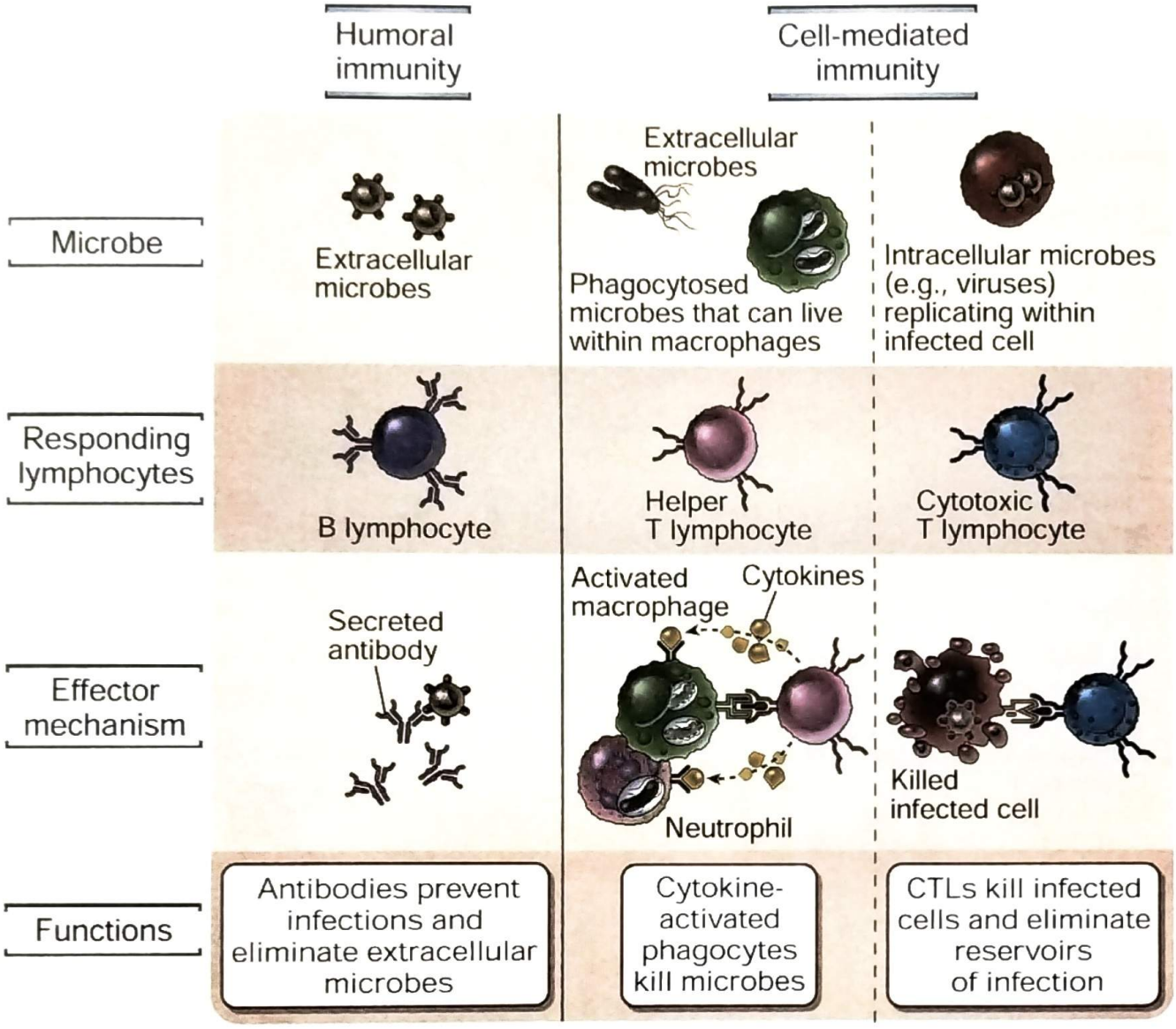
شکل ۳-۲. مورفولوژی فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای. A. میکروگراف نوری یک مونوسیت در اسمیر خون محیطی **B.** میکروگراف الکترونی یک مونوسیت خون محیطی و **C.** میکروگراف الکترونی از ماکروفاژ بافتی فعال شده نشانگر واکوئول‌های فاگوسیتیک متعدد و ارگانل‌های سیتوپلاسمی می‌باشد.



شکل ۴-۲. اعمال ماکروفاژها. ماکروفاژها توسط محصولات میکروبی نظیر لیپوپلی‌ساکارید و توسط اینترفرون γ (IFN-γ) تولید شده از سلول‌های کشنده طبیعی، فعال می‌شوند. فعال‌شدن ماکروفاژ منجر به فعال‌سازی فاکتورهای نسخه‌برداری، نسخه‌برداری از ژن‌های مختلف، و ساخته‌شدن پروتئین‌هایی که عملکردهای این سلول‌ها را میانجی‌گری می‌کنند، می‌گردد. در ایمنی وابسته به سلول آداپتیو، ماکروفاژها توسط محرک‌های حاصل از لنفوسیت‌های T (لیگاند CD40 و IFN-γ) فعال می‌شوند، و اساساً به روش مشابهی پاسخ می‌دهند (شکل ۷-۱۰ را ببینید). ماکروفاژها همچنین ممکن است توسط سیگنال‌های دیگری که منجر به ترمیم بافتی و فیبروز می‌شوند، نیز فعال شوند (نشان داده نشده است). IgG: ایمونوگلبولین G؛ IL: اینترلوکین؛ iNOS: نیتریک اکسید سنتاز القایی؛ TIM4: ایمونوگلبولین ۴ سلول T.

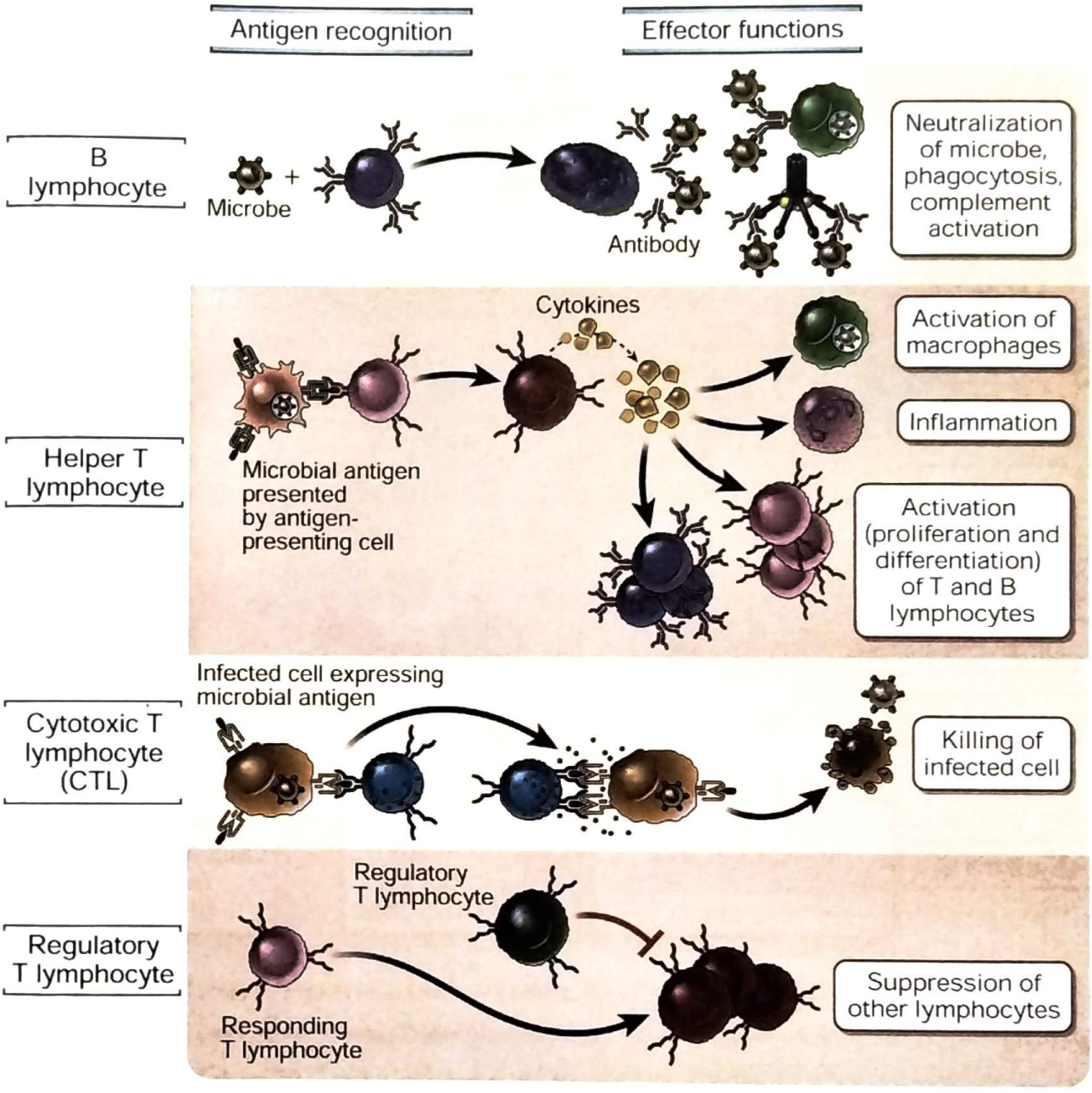
پروتئولیتیک می‌باشد.

- ماکروفاژهای مقیم بافت به عنوان سلول‌های نگهبان عمل می‌کنند، به گونه‌ای که حضور میکروب‌ها را تشخیص می‌دهند و از طریق ترشح سایتوکاین‌هایی که آغاز کننده و سپس تقویت کننده پاسخ‌های محافظتی علیه میکروب‌ها هستند، به آنها پاسخ می‌دهند. برخی از این سایتوکاین‌ها بر روی سلول‌های اندوتلیال پوشاننده عروق خونی تأثیر می‌گذارند و موجب افزایش فراخوانی مونوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها از خون به جایگاه‌های عفونت می‌شوند. سایر سایتوکاین‌های ساخته شده توسط ماکروفاژهای فعال شده بر روی لکوسیت‌ها عمل می‌کنند و موجب تحریک مهاجرت آنها به بافت‌های محل عفونت یا آسیب می‌شوند. به برخی از سایتوکاین‌های مهم منشأ گرفته از ماکروفاژها در فصل ۴ اشاره خواهد شد.
- ماکروفاژهایی که میکروب‌ها را دربر گرفته‌اند ممکن است در اثر مولکول‌های میکروبی القا شوند تا دچار یک فرم التهابی مرگ به نام پیروپتوزیس (pyroptosis) شوند، این مرگ نتیجهٔ فعال‌سازی کمپلکس آنزیمی سیتوپلاسمی به نام اینفلامازوم می‌باشد، که در فصل ۴



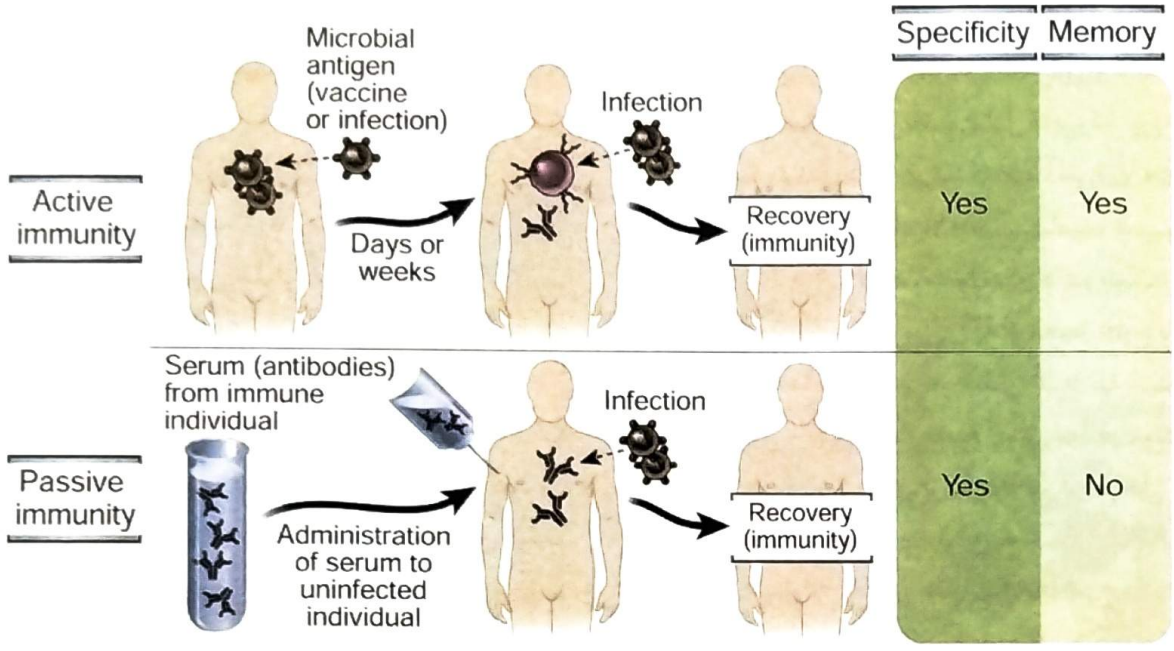
شکل ۴-۱. انواع ایمنی آداپتیو. در ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌کنند که از عفونت‌ها جلوگیری کرده و میکروب‌های خارج سلولی را حذف می‌کنند. در ایمنی با واسطه سلولی، لنفوسیت‌های T یاریگر، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را فعال می‌کنند تا میکروب‌های فاگوسیت شده را بکشند، یا لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک مستقیماً سلول‌های آلوده را تخریب می‌کنند.

از فردی که ایمن‌شده به فرد دیگری که با آنتی‌ژن برخورد نداشته، انتقال داد (شکل ۶-۱). گیرنده چنین انتقالی بدون این که برخورد قبلی و یا پاسخ‌دهی در برابر آن آنتی‌ژن را داشته باشد، به آن آنتی‌ژن خاص ایمنی پیدا می‌کند. بنابراین این نوع ایمنی را، **ایمنی غیرفعال** (passive immunity) می‌نامند. یک نمونه فیزیولوژیک مهم از ایمنی غیرفعال، انتقال آنتی‌بادی‌های مادری از طریق جفت به جنین است که به نوزاد قدرت مبارزه با عفونت‌ها را برای چندین ماه و قبل از اینکه خود وی توانایی تولید آنتی‌بادی را کسب کند، اعطا می‌نماید. ایمونیزاسیون غیرفعال همچنین یک روش مفید پزشکی برای ایجاد مقاومت سریع و بدون انتظار جهت توسعه پاسخ ایمنی فعال، است. ایمونیزاسیون غیرفعال علیه توکسین‌های بالقوه کشنده از طریق تجویز آنتی‌بادی‌ها از حیوانات و یا افراد ایمن شده، یک روش درمانی نجات‌بخش برای عفونت هاری (rabies) و مارگزیدگی می‌باشد. بیماران مبتلا به برخی بیماری‌های نقص ایمنی ژنتیکی، از طریق انتقال آنتی‌بادی‌های جمع‌آوری شده (pooled) از اهداکنندگان سالم، به صورت غیرفعال ایمونیزه می‌شوند.



شکل ۵-۱. کلاس‌های لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌های B، انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و به سلول‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی تکامل می‌یابند. لنفوسیت‌های T یاریگر، آنتی‌ژن‌ها را در سطح سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن شناسایی کرده و سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند که باعث تحریک مکانیسم‌های مختلف ایمنی و التهاب می‌شوند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک، آنتی‌ژن‌های درون سلول‌های آلوده را شناسایی کرده و این سلول‌ها را از بین می‌برند. سلول‌های T تنظیم کننده پاسخ‌های ایمنی (برای مثال به آنتی‌ژن‌های خودی) را سرکوب می‌نمایند.

اولین کار تجربی برای نمایش ایمنی هومورال در سال ۱۸۹۰ توسط امیل فون بهرینگ (Emil von Behring) و شیباسابورو کیتازاتو (Shibasaburo Kitasato) و با استفاده از استراتژی ایمونیزاسیون غیرفعال ارائه شد. آنها نشان دادند که اگر سرم حیواناتی را که با یک نوع ضعیف شده از سم دیفتری ایمن شده‌اند، به حیوانات غیرایمن انتقال دهند، حیوانات گیرنده به طور اختصاصی در برابر عفونت دیفتری مقاومت پیدا می‌کنند. اجزاء فعال سرم را پادزهر (antitoxins) نامیدند؛ زیرا قادر بود آثار بیماری‌زائی سم دیفتری را خنثی کند. این نتیجه منجر به درمان عفونت دیفتری کشنده از



شکل ۶-۱. ایمنی فعال و غیرفعال. ایمنی فعال از طریق پاسخ میزبان به یک میکروب یا آنتی‌ژن میکروبی ایجاد می‌شود، در حالی که ایمنی غیرفعال از طریق انتقال انتخابی (adoptive) آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های T اختصاصی میکروب ایجاد می‌گردد. هر دو شکل ایمنی، باعث مقاومت به عفونت می‌گردند و برای آنتی‌ژن‌های میکروبی اختصاصی هستند، اما فقط پاسخ‌های ایمنی فعال، خاطره ایمونولوژیک ایجاد می‌نمایند. انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌ها، در طی بارداری (از مادر به جنین) اتفاق می‌افتد و تزریق آنتی‌بادی‌ها به صورت درمانی، برای ایجاد ایمنی حفاظتی غیرفعال سریع در برابر توکسین‌های کشنده مورد استفاده قرار می‌گیرد. لنفوسیت‌ها تنها بین حیواناتی که از لحاظ ژنتیکی یکسان هستند، می‌توانند منتقل شوند. در انسان‌ها، لنفوسیت‌های یک فرد دیگر به عنوان بیگانه شناسایی شده و رد می‌شوند.

طریق تجویز پادزهر گردید؛ این دستاورد باعث دریافت اولین جایزهٔ نوبل در فیزیولوژی یا پزشکی توسط فون بهرینگ شد. در دههٔ ۱۸۹۰ پل ارلیش (Paul Ehrlich) ادعا کرد که سلول‌های سیستم ایمنی از طریق پذیرنده‌هایی، که او آنها را زنجیره‌های جانبی (side chains) نامید، قادر هستند سموم میکروبی را شناسایی کنند و در ادامه با ترشح این پذیرنده‌ها با میکروب‌ها مقابله کنند. او واژهٔ *آنتی‌بادی‌ها* (به دست آمده از واژهٔ ***antikörper*** در آلمانی) را برای پروتئین‌های سرم که به مواد خارجی مثل سموم متصل می‌شوند و همچنین واژهٔ *آنتی‌ژن* را برای موادی که باعث تولید آنتی‌بادی‌ها می‌شوند به کار برد. در تعریف جدید، آنتی‌ژن به مولکول‌هایی اطلاق می‌گردد که به پذیرنده‌های اختصاصی لنفوسیت‌ها متصل می‌شوند و ممکن است قادر به تحریک پاسخ ایمنی باشند و یا قادر به انجام این کار نباشد. در تعریف سختگیرانه‌تر موادی که قادر به تحریک پاسخ ایمنی باشند را **ایمونوژن** می‌نامند، اما واژهٔ آنتی‌ژن اغلب مترادف با ایمونوژن بکار برده می‌شود.

خصوصیات آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها در فصل ۵ ارائه خواهد شد. مفاهیم ارائه شده توسط ارلیش، یک مدل پیش‌گویی‌کننده برجسته برای اختصاصیت ایمنی آداپتیو بودند. این مطالعات اولیه بر روی آنتی‌بادی‌ها، منجر به پذیرش کلی تئوری هومورال‌بودن ایمنی گردید که براساس آن دفاع میزبان علیه عفونت‌ها با واسطهٔ مواد موجود در مایعات بدن (تحت عنوان humors) انجام می‌گیرد.

نخستین بار الی مچنیکوف (Èlie Metchnikoff) تئوری سلولی بودن ایمنی که بر اساس آن سلول‌های میزبان میانجی‌های اصلی ایمنی هستند، را ارائه کرد. او در سال ۱۸۸۳ یافته خود را، با نشان‌دادن فاگوسیت‌ها پیرامون خاری که به درون یک لارو ستاره دریایی شفاف فرو رفته بود، منتشر کرد که شاید نخستین شاهد تجربی در زمینه پاسخ‌دهی سلول‌ها به مهاجمین بیگانه بود. ارلیش و مچنیکوف به دلیل شناسایی اصول اساسی ایمنی، جایزهٔ نوبل را به صورت مشترک در سال ۱۹۰۸ دریافت کردند. Sir Almroth

Wright در اوایل دهه ۱۹۰۰ مشاهده کرد که عواملی در سرم ایمن‌شده وجود دارند که فاگوسیتوز باکتری‌ها را با پوشاندن آنها افزایش می‌دهند، این فرآیند که **اپسونیزه‌شدن** (opsonization) نامیده شد، تأیید می‌کرد که آنتی‌بادی‌ها میکروب‌ها را آماده می‌کنند تا به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها بلعیده شوند. طرفداران اولیه ایمنی سلولی نمی‌توانستند ثابت کنند که ایمنی حفاظتی اختصاصی علیه میکروب‌ها به وسیله سلول‌ها ایجاد می‌شود. اهمیت ایمنی سلولی در دفاع میزبان در دهه ۱۹۵۰ کاملاً ثابت شد؛ وقتی که نشان داده شد که مقاومت در برابر یک باکتری داخل سلولی، لیستریا منوسیتوژنز *(Listeria monocytogenes)*، را می‌توان توسط سلول‌ها و نه سرم به حیوانات انتقال داد. اکنون، می‌دانیم که ویژگی ایمنی با واسطه سلولی، مربوط به لنفوسیت‌های T است که اغلب با سایر سلول‌ها مانند فاگوسیت‌ها در جهت حذف میکروب‌ها، همکاری می‌کنند.

از نظر بالینی، ارزیابی پاسخ ایمنی (بطور غیرمستقیم) نسبت به میکروبی که بدن قبلا با آن مواجه شده، امکان‌پذیر است که این کار با بررسی حضور محصولات پاسخ‌های ایمنی(نظیر آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژنهای میکروبی موجود در سرم) و یا با تجویز مواد خالص شده میکروبی و ارزیابی واکنش‌ها نسبت به این مواد امکان‌پذیر است. واکنش نسبت به آنتی‌ژن تنها در فردی که قبلا با آن آنتی‌ژن مواجه شده، قابل مشاهده است که نشان‌دهندهٔ حضور سلول‌های خاطره علیه آن آنتی‌ژن می‌باشد. به این اشخاص، افراد "حساس‌شده" به آنتی‌ژن *(sensitized)* و به خود واکنش "حساسیت" *(sensitivity)* نسبت به آن آنتی‌ژن گفته می‌شود. چنین واکنشی به یک آنتی‌ژن میکروبی نشان می‌دهد که افراد حساس‌شده قادر به ایجاد یک پاسخ ایمنی محافظتی در برابر میکروب می‌باشند.

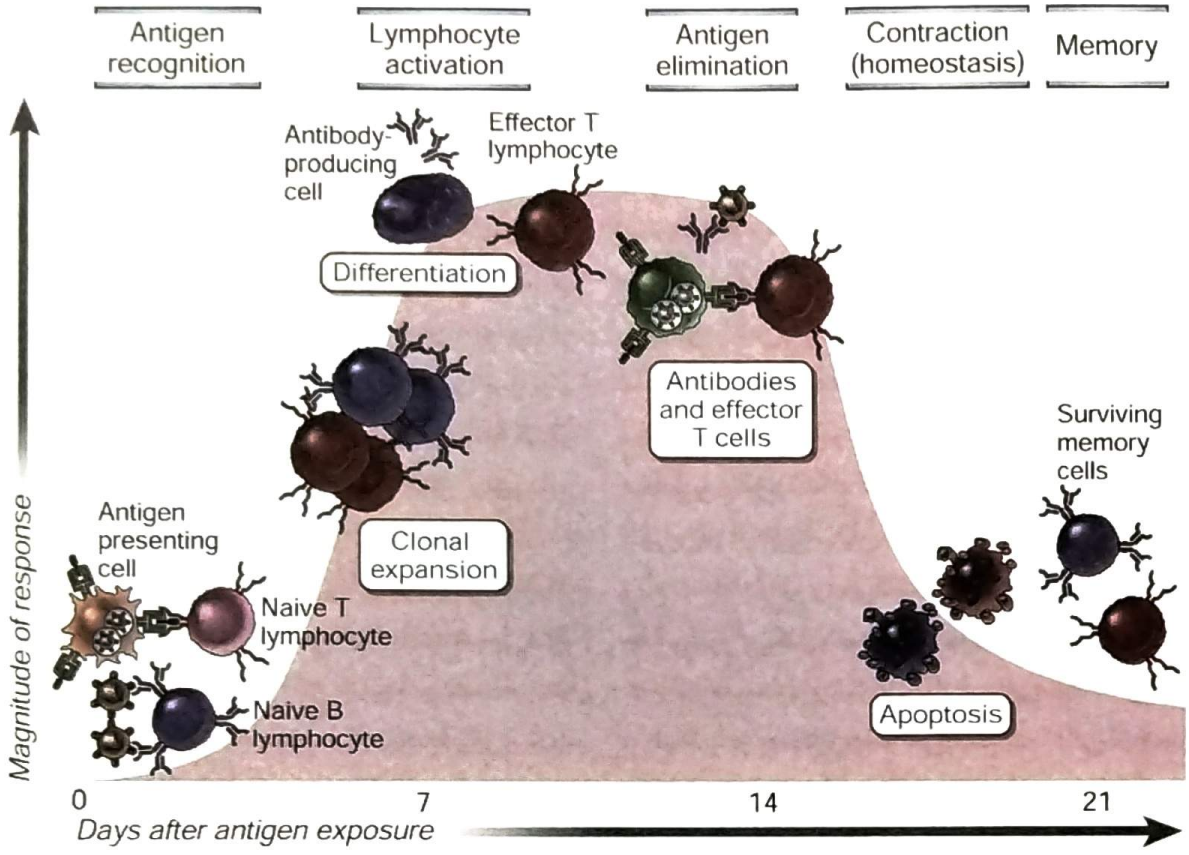
آغاز و گسترش پاسخ‌های ایمنی آداپتیو

پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به صورت چندین مرحله و با برداشت آنتی‌ژن آغاز شده و با فعال‌شدن لنفوسیت‌های اختصاصی ادامه پیدا می‌کند (شکل ۷-۱).

اکثر میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها از سطوح اپی‌تلیال وارد شده و در بافت‌ها کلونیزه می‌شوند، سپس پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به این آنتی‌ژن‌ها، در اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) گسترش می‌یابند. برای آغاز پاسخ ایمنی آداپتیو، نیاز به گرفتن آنتی‌ژن و ارائه آن به لنفوسیتهای اختصاصی می‌باشد. سلول‌هایی که این نقش را بر عهده دارند، **سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (antigen presenting cells or [APCs])** نامیده می‌شوند. تخصص‌یافته‌ترین APCها، **سلول‌های دندریتیک (DCs)** هستند که آنتی‌ژنهای میکروبی را که از محیط خارج وارد بدن می‌شوند، بدام انداخته و پس از انتقال آنها به اندام‌های لنفاوی، آنتی‌ژن را جهت آغاز پاسخ ایمنی به لنفوسیت T بکر ارائه می‌نمایند. انواع دیگری از سلولها نیز در مراحل مختلف پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی به عنوان APC عمل می‌کنند. در فصل ۶ عملکردهای APCها شرح داده خواهد شد.

لنفوسیت‌های بکر (naive lymphocytes) پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را بیان می‌کند اما هنوز به آنتی‌ژن پاسخ نداده‌اند. فعال‌شدن این لنفوسیت‌ها توسط آنتی‌ژن، منجر به تکثیر این سلول‌ها و در نتیجه بزرگ‌تر شدن کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود، فرآیندی که **گسترش کلونال (clonal expansion)** نامیده می‌شود. به دنبال آن، تمایز لنفوسیت‌های فعال شده به سلول‌هایی که توانایی حذف آنتی‌ژن را دارند انجام می‌شود. این سلول‌ها به نام **سلول‌های مجری (effector cells)** که واسطه تأثیر نهایی پاسخ ایمنی هستند و **سلول‌های خاطره (memory cells)** که برای مدت طولانی زنده مانده و پاسخ‌های قوی را نسبت به مواجهه با آنتی‌ژن تکراری ایجاد می‌کنند. حذف آنتی‌ژن اغلب نیازمند همکاری دیگر سلول‌های غیرلنفوئیدی، از قبیل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها است، سلول‌هایی که گاهی اوقات به عنوان سلول‌های مجری نامیده می‌شوند. این مراحل در فعال‌شدن لنفوسیت و تمایز آن به سلول‌های اجرایی معمولاً چند روز زمان می‌برد که روشن می‌کند که چرا پاسخ آداپتیو به کندی توسعه می‌یابد و ایمنی ذاتی محافظت اولیه را فراهم می‌کند.

پس از اینکه پاسخ ایمنی آداپتیو موجب ریشه‌کن کردن عفونت شد، محرک‌های فعال‌شدن لنفوسیت‌ها از بین رفته و اکثر سلول‌های مجری می‌میرند و در نتیجه پاسخ کاهش می‌یابد. سلول‌های خاطره باقی‌مانده و آماده پاسخ با شدت بیشتر نسبت به تکرار همان عفونت می‌باشند.



شکل ۷-۱. تکامل پاسخ‌های ایمنی آداپتیو. پاسخ‌های ایمنی آداپتیو شامل مراحل جداگانه‌ای است که سه مرحله اول آن عبارتند از: شناسایی آنتی‌ژن، فعال‌شدن لنفوسیتها و حذف آنتی‌ژن (مرحله اجرایی). وقتی که لنفوسیت‌های تحریک شده به وسیلهٔ آنتی‌ژن طی آپوپتوزیس می‌میرند، پاسخ ایمنی کاهش می‌یابد، هومئوستاز برقرار می‌شود و آن دسته از سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن که باقی می‌مانند مسئول خاطره هستند. مدت زمان هر مرحله ممکن است در پاسخ‌های ایمنی مختلف تغییر کند. محور y به صورت قراردادی میزان شدت پاسخ را نشان می‌دهد. این اصول در مورد ایمنی هومورال (که با واسطه لنفوسیت‌های B انجام می‌شود) و ایمنی سلولی (که با واسطهٔ لنفوسیت‌های T انجام می‌شود) صدق می‌کنند.

سلول‌های سیستم ایمنی به واسطهٔ پروتئین‌های ترشحی که سایتوکاین نامیده می‌شوند، با یکدیگر و با سلول‌های میزبان در تعامل هستند. این میان‌کنش‌ها در طی آغاز و مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو ضروری می‌باشند. **سایتوکاین‌ها** گروه بزرگی از پروتئین‌های ترشحی با ساختارها و عملکرد متنوع هستند، که بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو را تنظیم و هماهنگ می‌کنند. همه سلول‌های سیستم ایمنی حداقل بعضی سایتوکاین‌ها را ترشح کرده و پذیرنده‌های انتقال دهنده سیگنال اختصاصی چند سایتوکاین را بارز می‌کنند. از میان بسیاری از عملکردهای سایتوکاین‌ها که در این کتاب بحث می‌شود، می‌توان پیشبرد رشد و تمایز سلول‌های ایمنی، فعال کردن عملکردهای لنفوسیت‌ها و فاگوسیت‌ها، که میکروب‌ها را حذف می‌کنند (عملکردهای اجرایی نامیده می‌شوند) و تحریک حرکت جهت‌دار سلول‌های ایمنی از خون به بافت‌ها و درون بافت‌ها، را نام برد. زیرگروه بزرگی از سایتوکاین‌های از نظر ساختاری مرتبط به هم، که چسبندگی و مهاجرت سلولی را تنظیم می‌کنند، **کموکاین (chemokine)** نامیده می‌شوند. سایتوکاین‌ها در بیماری‌های ایمونولوژیک نیز دخالت دارند و تعدادی از مؤثرترین داروها برای درمان این بیماری‌ها با هدف قراردادن سایتوکاین‌ها توسعه یافته‌اند، که منعکس کننده اهمیت این پروتئین‌ها در پاسخ‌های ایمنی است. ما هنگام بحث درباره پاسخ‌های ایمنی، عملکردهای هر کدام از این سایتوکاین‌ها را در جایی که این پروتئین‌ها نقش‌های مهمی بازی می‌کنند، شرح می‌دهیم. لیستی از سایتوکاین‌ها و خلاصه‌ای از ویژگی‌های آنها در ضمیمه II

گردآوری شده است.

ایمنی هومورال (Humoral immunity)

لنفوسیت‌های B که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند، تکثیر یافته و به پلاسماسل‌های ترشح کننده کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها با اعمال متفاوت، تمایز می‌یابند. هر کلون از سلول‌های B یک پذیرنده آنتی‌ژنی سطح سلولی بارز می‌کند که در واقع فرم متصل به غشاء آنتی‌بادی، با یک ویژگی آنتی‌ژنی خاص است. انواع بسیار متفاوتی از آنتی‌ژن‌ها، شامل پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها، لیپیدها و مولکول‌های کوچک، توانایی تحریک پاسخ آنتی‌بادی را دارند. پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیازمند سیگنال‌های فعال کننده (کمکی) از جانب سلول‌های T $CD4^+$ می‌باشند (از لحاظ تاریخی نیز همین مسئله علت نامیدن این سلول‌های T به عنوان سلول‌های یاریگر است). سلول‌های B به بسیاری از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی، بدون دخالت سلول‌های T یاریگر پاسخ می‌دهند. هر پلاسماسل آنتی‌بادی‌هایی را ترشح می‌کند که جایگاه اتصال به آنتی‌ژن آنها مشابه پذیرنده آنتی‌ژنی سطح سلول B است که برای اولین بار آنتی‌ژن را شناسایی کرده است. پلی‌ساکاریدها و لیپیدها عمدتاً ترشح آنتی‌بادی از کلاس (ایزوتایپ) IgM (ایمونوگلبولین M) را تحریک می‌کنند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی، تولید آنتی‌بادی‌هایی با کلاس‌های مختلف (IgG، IgA، IgE) را از یک کلون منفرد سلول B، القا می‌کنند، فرآیندی که تعویض کلاس یا (ایزوتایپ سوئیچینگ) زنجیرهٔ سنگین نامیده می‌شود. این کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی عملکردهای متفاوتی را بکار می‌گیرند، که در مورد آنها بعداً بیشتر توضیح داده می‌شود. سلول‌های T یاریگر نیز، تولید آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بیشتر برای آنتی‌ژن را تحریک می‌نمایند. این فرایند که بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) نام دارد، کیفیت پاسخ ایمنی هومورال را بهبود می‌بخشد.

پاسخ ایمنی هومورال با میکروب‌ها، از راه‌های بسیاری مبارزه می‌کند. آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها متصل می‌شوند و مانع آلوده‌ساختن سلول‌ها می‌گردند و در واقع میکروب‌ها را خنثی می‌نمایند. خنثی‌سازی با واسطه آنتی‌بادی تنها مکانیسم ایمنی آداپتیو است که عفونت را، قبل از استقرار متوقف می‌کند؛ و این مسأله، علت اینکه چرا تولید آنتی‌بادی خنثی‌کنندهٔ قوی هدف کلیدی واکسیناسیون است را توضیح می‌دهد. آنتی‌بادی‌های IgG میکروب‌ها را می‌پوشانند و آنها را برای فاگوسیتوز مورد هدف قرار می‌دهند زیرا فاگوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) پذیرنده‌هایی برای بخش‌هایی از مولکول‌های IgG بارز می‌کنند. IgG و IgM سیستم کمپلمان را فعال می‌سازند و محصولات کمپلمان، فاگوسیتوز و تخریب میکروب‌ها را پیش می‌برند. IgA از اپی‌تلیوم مخاطی ترشح می‌شود و میکروب‌ها را در لومن بافت‌های مخاطی، نظیر دستگاه گوارشی و تنفسی خنثی می‌کند. بنابراین از آلودگی میزبان توسط میکروب‌های استنشاق شده و بلع شده، جلوگیری می‌کند. IgG مادری به صورت فعال از جفت عبور می‌کند و نوزاد را تا زمان بلوغ سیستم ایمنی حفاظت می‌نماید. بیشتر آنتی‌بادی‌های IgG دارای نیمه‌عمر در گردش در حدود ۳ هفته می‌باشند. در حالی که نیمه عمر دیگر کلاس‌های آنتی‌بادی فقط چند روز است. برخی پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی به مغز استخوان و یا بافت‌های مخاطی مهاجرت می‌کنند و برای سال‌ها باقی می‌مانند، و به تولید میزان کمی از آنتی‌بادی‌ها ادامه می‌دهند. آنتی‌بادی‌های تولید شده از این پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد، باعث حفاظت فوری در صورت بازگشت همان میکروب برای آلوده‌سازی میزبان می‌شوند. حفاظت مؤثرتر توسط سلول‌های خاطره‌ای فعال شده توسط میکروب ایجاد می‌گردد که این سلول‌ها به سرعت متمایز می‌شوند تا تعداد زیادی پلاسماسل تولید نمایند.

ایمنی با واسطه سلولی (cell-miediated immunity)

لنفوسیت‌های T، سلول‌های شرکت‌کننده در ایمنی با واسطه سلولی هستند که آنتی‌ژن‌های میکروب‌های وابسته به سلول را شناسایی می‌کنند. انواع مختلف سلول‌های T از طریق کمک به فاگوسیت‌ها باعث تخریب میکروب‌ها می‌شوند و یا خودشان سلول‌های آلوده را از بین می‌برند. سلولهای T، مولکول‌های آنتی‌بادی تولید نمی‌کنند. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آنها، مولکول‌های غشایی متفاوت از آنتی‌بادی‌ها می‌باشند اما از لحاظ ساختاری به آنتی‌بادی‌ها وابسته هستند (به فصل ۷

نگاه کنید). لنفوسیت‌های T از نظر ویژگی آنتی‌ژنی محدودیت دارند؛ آنها تنها پپتیدهای مشتق شده از پروتئین‌های بیگانه متصل شده به پروتئین‌های میزبان را که مولکول‌های **کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC)** نامیده می‌شوند و بر سطح سایر سلول‌ها بارز می‌شوند، شناسایی می‌کنند. در نتیجه، سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های متصل به سطح سلول‌ها و نه آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند (به فصل ۶ نگاه کنید).

لنفوسیت‌های T شامل جمعیت‌هایی هستند که عملکردهای مجزایی دارند و شناخته شده‌ترین آنها **سلول‌های T یاریگر** (helper T cells) و **لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک** یا **سیتولیتیک** (CTLs) (Cytotoxic or cytolytic T lymphocytes) می‌باشند. سلول‌های T یاریگر عمدتاً به واسطه سایتوکاین‌های ترشحی و مولکول‌های غشایی عمل کرده که سایر سلول‌ها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌کنند. در حالی که سلول‌های سایتوتوکسیک، مولکول‌هایی تولید می‌کنند که مستقیماً سلول‌های آلوده میزبان را می‌کشند. برخی از لنفوسیت‌های T، به نام **سلول‌های T تنظیم‌کننده** (regulatory T cells)، عمدتاً باعث مهار پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. خصوصیات لنفوسیت‌ها با جزئیات بیشتر در فصل ۲ و فصل‌های دیگر بحث خواهد شد.

لنفوسیت‌های T بکر پس از فعال شدن در اندام‌های لنفاوی ثانویه، به سلول‌های اجرایی تمایز یافته و بسیاری از آنها اندام‌های لنفاوی را ترک کرده و به سمت محل‌های عفونت مهاجرت می‌نمایند. هنگامی که این سلول‌های T مجری مجدداً با میکروب‌های همراه سلول برخورد می‌کنند، فعال می‌شوند و اعمالی را برای حذف این میکروب‌ها انجام می‌دهند. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، باعث فراخوانی لکوسیت‌ها می‌شوند، سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های غشای پلاسمایی، تولید مواد میکروب‌کش در فاگوسیت‌ها را تحریک می‌کنند. بنابراین، این سلول‌های T به فاگوسیت‌ها در کشتن پاتوژن‌های عفونی کمک می‌نمایند. سایر سلول‌های T $CD4^+$ یاریگر سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که به سلول‌های B در تولید یک کلاس خاص از آنتی‌بادی به نام IgE کمک کرده و باعث فعال‌سازی لکوسیت‌هایی به نام ائوزینوفیل‌ها می‌شوند و به این صورت می‌توانند کرم‌هایی را که برای فاگوسیتوز شدن بسیار بزرگ هستند، از بین ببرند. بعضی از سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ در اندام‌های لنفاوی باقی می‌مانند و از مولکول‌های غشایی و سایتوکاین‌ها جهت تحریک سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌های بسیار کارآمد و دارای عملکرد اختصاصی استفاده می‌کنند.

لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) $CD8^+$ سلول‌هایی را از بین می‌برند که میکروب‌ها را در سیتوپلاسمشان پناه داده‌اند. این میکروب‌ها ممکن است ویروس‌هایی باشند که بسیاری از انواع سلول‌ها را آلوده می‌سازند، یا باکتری‌هایی باشند که توسط ماکروفاژها بلعیده شده‌اند اما از وزیکول‌های فاگوسیتیک به داخل سیتوپلاسم (محلی دور از دسترس سیستم کشتن فاگوسیت‌ها که تا حد زیادی محدود به وزیکول‌ها است) فرار کرده‌اند. CTLها با از بین‌بردن سلول‌های آلوده، منبع عفونت را حذف می‌کنند. CTLها همچنین سلول‌های توموری را که آنتی‌ژن‌هایی را به عنوان بیگانه بروز می‌دهند، از بین می‌برند.

در ادامه این کتاب جزئیات مراحل مختلف شناسایی، فعال‌شدن، تنظیم و اعمال اجرایی را در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو شرح خواهیم داد. اصول معرفی شده در این فصل در طی فصول کتاب تکرار می‌شود.

خلاصه

- ایمنی حفاظتی علیه میکروب‌ها در مراحل اولیه از طریق واکنش‌های ایمنی ذاتی و در مراحل بعدی از طریق پاسخ‌های ایمنی آداپتیو میانجیگری می‌شود. ایمنی ذاتی از طریق ساختارهای مشترک گروههایی از میکروب‌ها و مولکول‌های بیان شده توسط سلول‌های آسیب دیده میزبان تحریک می‌شود. ایمنی آداپتیو برای میکروب‌های مختلف و آنتی‌ژن‌های غیرمیکروبی اختصاصی می‌باشد و به دنبال برخوردهای پی‌درپی با آنتی‌ژن، افزایش می‌یابد (خاطره ایمونولوژیک).
- بسیاری از خصوصیات ایمنی آداپتیو برای عملکرد طبیعی آن، اهمیت اساسی دارند. این خصوصیات شامل ویژگی برای آنتی‌ژن‌های مختلف، گنجینهٔ متنوعی با توانایی شناسایی طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها، خاطره در

برخورد با آنتی‌ژن، توانایی تشخیص آنتی‌ژن‌های بیگانه از آنتی‌ژن‌های خودی هستند.

- ایمنی ممکن است در اثر پاسخ به آنتی‌ژن (ایمنی فعال) کسب شود و یا از طریق انتقال آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های اجرائی، ایجاد گردد (ایمنی غیرفعال).
- لنفوسیت‌ها، تنها سلول‌هایی هستند که توانایی شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها را دارند و بنابراین سلول‌های اصلی ایمنی آداپتیو می‌باشند. جمعیت کلی لنفوسیت‌ها، شامل تعداد زیادی کلون می‌باشد که هر کدام از کلون‌ها ویژگی و پذیرندهٔ آنتی‌ژن منحصر به خود را دارند. دو زیرگروه اصلی لنفوسیت‌ها عبارتند از: سلول‌های B و T که در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و عملکردی با هم تفاوت دارند.
- پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، به دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه توسط لنفوسیت‌های اختصاصی آغاز می‌شوند. سلولهای تخصص‌یافته عرضه‌کننده آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌های میکروبی را بدام انداخته و آنها را برای شناسائی به لنفوسیت‌ها عرضه می‌کنند. لنفوسیت‌ها از طریق تکثیر و تمایز به سلول‌های مجری (که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن است)، و نیز سلول‌های خاطره (که باعث افزایش پاسخ در برابر برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن می‌شود)، پاسخ ایجاد می‌کنند. حذف آنتی‌ژن معمولاً به کمک سلول‌های مجری مختلف نیاز دارد. جهت فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، به آنتی‌ژن و سیگنال‌های اضافی که ممکن است از طریق میکروب‌ها یا پاسخ‌های ایمنی ذاتی در برابر میکروب‌ها فراهم شود، نیاز می‌باشد.
- ایمنی هومورال با واسطهٔ آنتی‌بادی‌هایی که توسط لنفوسیت‌های B و اخلاف تمایز یافتهٔ آنها، پلاسماسل‌ها، ترشح می‌شوند انجام می‌شود و مکانیسم دفاع علیه میکروب‌های خارج سلولی می‌باشد. آنتی‌بادی‌ها که محصولات لنفوسیت‌های B هستند، عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی می‌کنند و از طریق فاگوسیت‌ها و فعال‌سازی سیستم کمپلمان، حذف میکروب‌ها را افزایش می‌دهند.
- ایمنی سلولی با واسطهٔ لنفوسیت‌های T و محصولات آنها نظیر سایتوکاین‌ها انجام می‌گیرد و در دفاع علیه میکروب‌های داخل سلولی اهمیت دارد. لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ به ماکروفاژها در حذف میکروب‌های بلع شده کمک می‌کنند و به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی یاری می‌رسانند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ سلول‌های حاوی پاتوژن‌های داخل سلولی را از بین می‌برند و در نتیجه ذخایر عفونت را حذف می‌کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Historical Ideas

*Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Aust J Sci.* 1957;20:67–69. (*A description of the clonal selection theory. Burnet received the Nobel Prize for his contributions to the understanding of immune recognition of self vs nonself. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1960/burnet/speech/.)

Cohn M, Mitchison NA, Paul WE, et al. Reflections on the clonal-selection theory. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:823–830.

*Ehrlich P. Croonian lecture: on immunity with special reference to cell life. *Proc Royal Soc Lond.* 1900. Also Ehrlich, P., Nobel lecture: partial cell functions. *(Ehrlich's side-chain theory was the first idea about specific antigen receptors in the immune system. See* http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrlich%5dlecture.pdf.)

Jerne NK. The natural-selection theory of antibody formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1955;41:849–857.

*Metchnikoff E. Nobel lecture: on the present state of the question of immunity in infectious diseases. (*The discovery of phagocytosis in defense against foreign invaders. See.* http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/mechnikov-lecture.html.)

Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nat Immunol.* 2003;4:425–428.

Turk JL. Almroth Wright: phagocytosis and opsonization. *J Roy Soc Med.* 1994;87:576–577.

*von Behring E. Nobel lecture: serum therapy in therapeutics and medical science. *(The discovery of passive immunization with antibodies for the treatment of diphtheria and other infectious diseases. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1901/behring/lecture.)

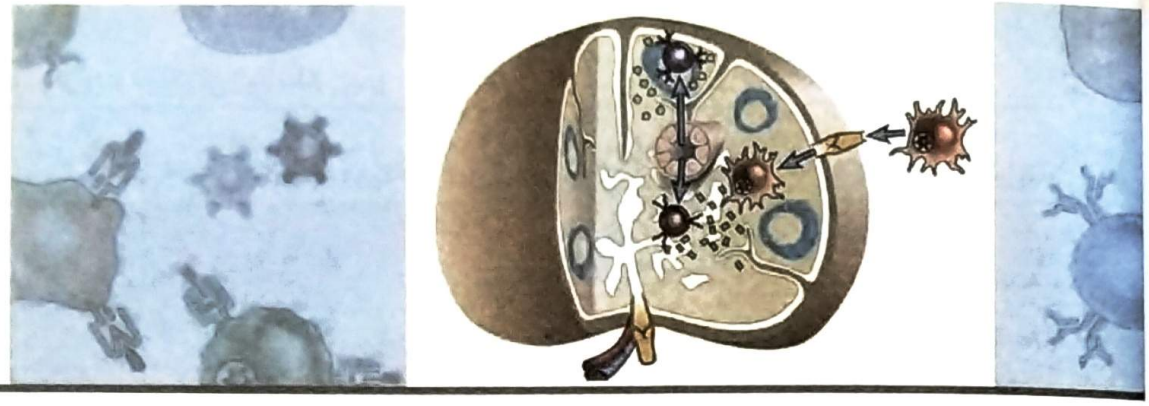
*Wright AE. *Studies on Immunisation.* London: Constable; 1909. See also Turk JL. Almroth Wright: phagocytosis and opsonization. *J Roy Soc Med.* 1994;87:576-577. (*The discovery of antibody-mediated opsonization for phagocytosis. Wright's friendship with the playwright George Bernard Shaw led to Shaw modeling a main character in his play The Doctor's Dilemma after Wright and attributing to him the proposed treatment for disease—"Stimulate the phagocytes!"*)

Evolution of the Immune System

Boehm T, Swann JB. Origin and evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Anim Biosci.* 2014;2:259–283.

Flajnik MF. A cold-blooded view of adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:438–453.

Litman GW, Rast JP, Fugmann SD. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:543–553.



فصل ۲

سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی

سلول‌های سیستم ایمنی ۲۵
فاگوسیت‌ها ۲۶
ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها ۳۴
سلول‌های دندریتیک ۳۵
لنفوسیت‌ها ۳۸
سلول‌های کشندهٔ طبیعی و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی ترشح کنندهٔ سایتوکاین ۴۹
آناتومی و اعمال بافت‌های لنفاوی ۴۹
مغز استخوان ۵۰
تیموس ۵۲
سیستم لنفاتیک ۵۵
گره‌های لنفی ۵۶
طحال ۶۱
سیستم‌های ایمنی پوستی و مخاطی ۶۳
خلاصه ۶۳

در حالت طبیعی، سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و آداپتیو به صورت سلول‌های گردشی در خون و لنف، و به صورت سلول‌های خارج عروقی در اندام‌های لنفاوی وجود دارند و تقریباً در تمام بافت‌ها، پراکنده شده‌اند. سازمان‌یابی آناتومیک این سلول‌ها در بافت‌های لنفاوی و توانایی آنها برای گردش و تبادل بین خون، لنف و بافت‌ها نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی دارد. سیستم ایمنی با چالش‌های بسیاری برای ایجاد پاسخ‌های محافظت کننده مؤثر علیه پاتوژن‌های عفونی روبرو است. اولاً، این سیستم باید بتواند به تعداد اندکی از میکروب‌های بسیار متفاوت که از هر نقطه‌ای وارد بدن می‌شوند، سریعاً پاسخ دهد. ثانیاً، در پاسخ ایمنی آداپتیو تعداد بسیار کمی از لنفوسیتهای بکر، وجود دارند که می توانند یک نوع آنتی‌ژن را بطور اختصاصی شناسایی کرده و به آن پاسخ می‌دهند. ثالثاً، مکانیسم‌های اجرایی سیستم ایمنی آداپتیو (آنتی‌بادیها و سلولهای T مجری) باید در محل‌هایی دورتر از محل شروع پاسخ ایمنی متمرکز شوند و میکروبها را از بین ببرند. ظرفیت سیستم ایمنی جهت برخورد با این چالش‌ها و انجام بهینهٔ اعمال حفاظتی، وابسته به پاسخ فوق‌العاده سریع و متنوع سلول‌های ایمنی و شیوه سازمان‌دهی این سلول‌ها در بافت‌های لنفاوی و توانایی آنها در مهاجرت از یک بافت به بافت دیگر می‌باشد.

این فصل، به توصیف سلول‌ها و بافت‌های ایجادکنندهٔ سیستم ایمنی می‌پردازد. در فصل ۳ الگوی گردش لنفوسیت‌ها در سراسر بدن و مکانیسم‌های مهاجرت لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها ارائه می‌گردد.

سلول‌های سیستم ایمنی

سلول‌هایی که دارای نقش تخصصی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو هستند شامل فاگوسیت‌ها، سلول‌های

جدول ۱-۲. تعداد طبیعی سلول‌های خونی

	تعداد متوسط در هر mm^3	محدوده طبیعی
گلبول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها)	۷۴۰۰	۴۵۰۰-۱۱۰۰۰/mm^3
نوتروفیل‌ها	۴۴۰۰	٪۴۰-۶۰
ائوزینوفیل ها	۲۰۰	٪۱-۴
بازوفیل ها	۴۰	٪۱>
لنفوسیت ها	۲۵۰۰	٪۲۰-۴۰
مونوسیت ها	۳۰۰	٪۲-۸

دندریتیک (DCs)، لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن و انواع دیگر لکوسیت‌ها می‌باشند که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن‌ها است. این سلول‌ها به طور خلاصه در فصل ۱ معرفی شدند. تقریباً همهٔ این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs) در مغز استخوان مشتق می‌شوند که به رده‌های منشعب شونده تمایز می‌یابند. سلول‌های ایمنی براساس پیش‌سازهای مشترکشان به سلول‌های میلوئیدی که شامل فاگوسیت‌ها و اغلب DCها می‌باشند، و سلول‌های لنفوئیدی که همه لنفوسیت‌ها را شامل می‌شوند، طبقه‌بندی می‌گردند. فراوانی برخی از این سلول‌ها در خون، در جدول ۱-۲ نشان داده شده است. اگرچه اکثر این سلول‌ها در خون وجود دارند، اما معمولاً پاسخ لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌ها در بافت‌های لنفاوی و سایر بافت‌ها روی می‌دهد و بنابراین احتمالاً با تغییر در تعداد لنفوسیت‌های خون همراه نیست.

بروز پروتئین‌های غشایی مختلف برای تشخیص جمعیت‌های مختلف سلول‌ها در سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای نمونه، بیشتر سلول‌های T یاریگر، پروتئین سطحی CD4 و بیشتر لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) یک پروتئین سطحی متفاوت بنام CD8 را بارز می‌کنند. این پروتئین‌های سطحی و بسیاری از پروتئین‌های سطحی دیگر در اغلب موارد به عنوان نشانگرها (markers) نام‌گذاری می‌شوند زیرا آنها انواع متفاوت جمعیت‌های سلولی را مشخص و از یکدیگر متمایز (mark) می‌نمایند. امروزه عملکرد اغلب این نشانگرها در سلول‌های بیان کننده آنها، مشخص شده است. رایج‌ترین روش جهت مشخص‌کردن بروز یک نشانگر خاص روی یک سلول، بررسی اتصال آنتی‌بادی اختصاصی نشانگر مورد نظر به سلول می‌باشد. در این زمینه، آنتی‌بادی‌های مورد اشاره به عنوان ابزار آنالیز توسط محققین یا پزشکان استفاده می‌شوند. صدها نوع مختلف آنتی‌بادی خالص به نام آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موجود می‌باشند، هر آنتی‌بادی برای مولکول خاصی اختصاصی است و با مواد شیمیایی نشان‌دار گردیده است که این امکان را فراهم می‌سازد که به آسانی بر روی سطوح سلولی و با استفاده از ابزار مناسب شناسایی شود (آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در فصل ۵ و روش‌های شناسایی آنتی‌بادی‌های نشان‌دار متصل شده به سلول‌ها در ضمیمهٔ III توضیح داده شده است). سیستم نامگذاری مجموعه تمایزی (cluster of differentiation, CD) به عنوان یک روش متحدالشکل مورد پذیرش جهت نام‌گذاری مولکول‌های سطح سلولی که برخی اوقات مشخص‌کنندهٔ ردهٔ سلولی یا مرحلهٔ تمایزی خاص می‌باشند، مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ مولکول‌های سطح سلولی به وسیلهٔ مجموعه‌ای (cluster) از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شناسایی می‌شوند. بنابراین به همهٔ پروتئین‌های سطح سلولی که از لحاظ آنتی‌ژنی قابل تمایز باشند و برخی کربوهیدرات‌ها یک شمارهٔ CD اختصاص داده می‌شود (مثل CD2 و CD1). اگرچه نشانگرهای CD در ابتدا برای تعیین زیر گروه‌های سلول‌های ایمنی در گردش (لکوسیت‌ها) ابداع شدند، اما روی همهٔ انواع سلول‌های بدن یافت می‌شوند. مولکول‌های سطح سلولی (که امروزه با شماره‌های CD مشخص می‌شوند) عملکردهای مهمی در پاسخ‌های ایمنی دارند و اهداف بسیاری از آنتی‌بادی‌های درمانی هستند که در درمان بیماری‌های التهابی و سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند. ضمیمهٔ I، لیست فعلی نشانگرهای CD لکوسیت‌ها را گردآوری کرده است که در این کتاب به آنها اشاره می‌شود.

فاگوسیت‌ها (Phagocytes)

فاگوسیت‌ها (بیگانه‌خوارها) از جمله نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها سلول‌هایی هستند که عملکرد اصلی آنها، بلع، تخریب میکروب‌ها و حذف بافت‌های آسیب دیده می‌باشد. پاسخ‌های عملکردی فاگوسیت‌ها در دفاع میزبان، شامل مراحل متوالی فراخوانی سلول‌ها به جایگاه عفونت،

جدول ۲-۲. ویژگی‌های متمایز کننده نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها

	نوتروفیل‌ها	ماکروفاژها
منشأ	HSCها در مغز استخوان	مونوسیت‌های خون: مشتق شده از HSCها در مغز استخوان (در واکنش‌های التهابی) بسیاری ماکروفاژهای مقیم بافت: مشتق شده از سلول‌های بنیادی در کیسه زرده و کبد جنینی (در تکامل اولیه)
طول عمر در بافت‌ها	۲-۱ روز	ماکروفاژهای التهابی: روزها یا هفته‌ها ماکروفاژهای مقیم بافت: سال‌ها
پاسخ‌ها به محرک‌های فعال کننده	سریع، عمر کوتاه، فعال‌شدن آنزیم‌های پیش‌ساخته	آهسته‌تر، طولانی‌تر، اغلب وابسته به نسخه‌برداری ژن جدید
فاگوسیتوز	بلع سریع میکروب‌ها	توانایی طولانی‌مدت بلع میکروب‌ها، سلول‌های آپوپتوتیک، دبری‌های بافتی و مواد بیگانه
واسطه‌های فعال اکسیژن	القای سریع توسط سرهم‌شدن فاگوسیت اکسیداز (انفجار تنفسی)	کمتر قابل توجه است
نیتریک اکسید	مقدار کم یا فقدان	القاء بعد از فعال‌شدن نسخه‌برداری از iNOS
دگرانولاسیون	پاسخ عمده، القاء توسط بازآرایی اسکلت سلولی	قابل توجه نیست
تولید سایتوکاین	میزان کم در هر سلول	عمده فعالیت عملکردی، مقادیر زیاد در هر سلول، نیازمند فعال‌شدن نسخه‌برداری از ژن‌های سایتوکاینی
تشکیل NET	القای سریع، به وسیلهٔ بیرون‌ریختن محتویات هسته‌ای	خیر
پیروپتوز	خیر	قابل توجه: فعال‌سازی کاسپاز ۱

در این جدول تفاوت‌های عمده نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها فهرست شده است. واکنش‌هایی که در جدول بالا خلاصه شده‌اند، در متن توصیف شده‌اند. قابل توجه است که دو نوع سلول ویژگی‌های مشترک بسیاری همچون فاگوسیتوز، کموتاکسی و توانایی مهاجرت از رگ‌های خونی به سوی بافت‌ها دارند.
HSC: سلول بنیادی خونساز، iNOS: نیتریک اکسید سنتاز قابل القاء، NET: دام‌های خارج سلولی نوتروفیل.

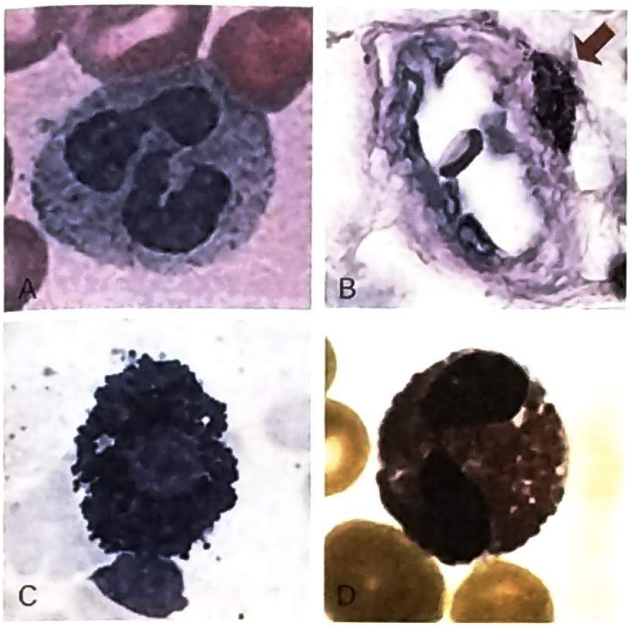
شناسایی میکروب‌ها و فعال‌شدن توسط آنها، بلع میکروب‌ها طی روند بیگانه‌خواری و انهدام میکروب‌های بلعیده شده می‌باشد. علاوه بر این، فاگوسیت‌ها از طریق تماس مستقیم و ترشح سایتوکاین‌ها با سلول‌های دیگر ارتباط برقرار می‌کنند تا از این طریق پاسخ‌های ایمنی را تقویت یا تنظیم نمایند.

نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های خون که بعد از ورود به بافت‌ها به ماکروفاژها تمایز می‌یابند در مغز استخوان تولید می‌شوند، در خون گردش می‌کنند، و به مکان‌های التهاب فراخوانده می‌شوند. اگرچه هر دو به طور فعالی فاگوسیتوز کننده هستند ولی تفاوت‌های مهمی دارند (جدول ۲-۲). پاسخ نوتروفیل سریع‌تر و طول عمر این سلول‌ها بعد از ورود به بافت‌ها کوتاه است، در حالی که ماکروفاژها در بافت‌ها، برای مدت‌های طولانی می‌توانند زنده بمانند به طوری که پاسخ ماکروفاژ ممکن است برای مدت طولانی باقی بماند. نوتروفیل‌ها غالباً از طریق بازآرایی اسکلت سلولی و فعال‌سازی آنزیم، پاسخ‌های گذرا و سریع ایجاد می‌کنند، در حالی که پاسخ‌های ماکروفاژ بیشتر به نسخه‌برداری ژنی القاءشده و بروز پروتئین وابستگی دارد. به علاوه، همان‌طور که در ادامهٔ این فصل، بحث خواهیم کرد، زیرده‌هایی از ماکروفاژها وجود دارند که به طور طبیعی در بافت‌های سالم ساکن می‌شوند، اما نوتروفیل‌ها در بافت‌های سالم حضور ندارند. بیگانه‌خوارها دارای اعمال مهمی در ایمنی ذاتی

(فصل ۴ را ببینید) و همچنین در فاز اجرایی بعضی از پاسخ‌های ایمنی آداپتیو (فصل ۱۰ را ببینید) می‌باشند. همچنین بحث‌های جزئی‌تر در خصوص نقش بیگانه‌خوارها در پاسخ‌های ایمنی در فصول بعدی آورده می‌شود، این جا ما خصوصیات مورفولوژی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را توضیح خواهیم داد و به صورت خلاصه پاسخ‌های عملکردی آنها را معرفی خواهیم کرد.

نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها فراوان‌ترین جمعیت گلبول‌های سفید در گردش و سلول اصلی در واکنش‌های التهابی حاد می‌باشند. نوتروفیل‌ها به شکل سلول‌های کروی با قطر ۱۲–۱۵μm و دارای زوائد غشایی متعدد در گردش خون یافت می‌شوند. هسته هر نوتروفیل به سه تا پنج لوبول متصل به هم تقسیم می‌شود (شکل A، ۱–۲). نوتروفیل‌ها به دلیل مورفولوژی هسته‌شان، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر (PMNs) نیز نامیده می‌شوند تا از سلول‌های مونونوکلئر (ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها)، که هستهٔ آنها چندلوبی نمی‌باشد، افتراق داده شوند. سیتوپلاسم این سلول‌ها حاوی دو نوع گرانول متصل به غشاء می‌باشد. اکثریت این گرانول‌ها به نام گرانول‌های اختصاصی پر از آنزیم‌هایی نظیر لیزوزیم، کلاژناز و الاستاز هستند. این گرانول‌ها تمایل به رنگ‌پذیری قوی با رنگ‌های بازی یا اسیدی (به ترتیب هماتوکسیلین و ائوزین) ندارند؛ این رنگ‌ها جهت تشخیص افتراقی نوتروفیل‌ها از دو نوع لکوسیت دیگر دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی در گردش خون به نام **بازوفیل‌ها** و **ائوزینوفیل‌ها** به کار می‌روند. سایر گرانول‌های نوتروفیل‌ها را به دلیل این که با رنگ‌های آزور A رنگ‌آمیزی می‌شوند، گرانول‌های آزوروفیلیک (azurophilic granules) می‌نامند که حاوی آنزیم‌ها (مانند میلوپراکسیداز) و مواد میکروب‌کش نظیر دیفنسین‌ها و کاتلیسیدین‌ها هستند که در فصل ۴ در مورد آنها بحث خواهد شد. نوتروفیل‌ها در مغز استخوانی گردشی تولید می‌شوند و دارای پیش‌سازهای مشترکی با مونوسیت‌ها هستند. تولید نوتروفیل‌ها به وسیلهٔ فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت– ماکروفاژ (GM-CSF) تحریک می‌شود. یک انسان بالغ روزانه بیش از ۱×۱۰^{۱۱} نوتروفیل تولید می‌کند و هر نوتروفیل قبل از مرگ فقط در حدود چند ساعت



شکل ۱–۲. مورفولوژی نوتروفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها. A) میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا نوتروفیل خون، نشانگر هستهٔ چندلوبی می‌باشد، به همین دلیل این سلول‌ها لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار نیز نامیده می‌شوند. همچنین در این شکل گرانول‌های سیتوپلاسمی کم رنگ مشخص است. **B)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا قسمتی از پوست، نشانگر یک ماست‌سل (پیکان) در کنار عروق خونی کوچک است که با واسطهٔ حضور گلبول‌های قرمز در مجرا قابل تشخیص است. گرانول‌های سیتوپلاسمی در ماست‌سل که ارغوانی رنگ گرفته‌اند، پر از هیستامین و واسطه‌های دیگر می‌باشند که بر روی عروق خونی مجاور جهت افزایش جریان خون و تحویل پروتئین‌های پلاسما و لکوسیت‌ها به بافت تأثیر می‌گذارند. **C)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا بازوفیل خون نشانگر خصوصیت دارابودن گرانول‌های سیتوپلاسمی به رنگ آبی می‌باشد. **D)** میکروگراف نوری رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا ائوزینوفیل خون، نشانگر خصوصیت هسته قطعه قطعه شده (segmented) و گرانول‌های سیتوپلاسمی قرمز رنگ می‌باشد.

یا نهایتاً تا ۵ روز، در خون گردش می‌نماید. نوتروفیل‌ها پس از ورود میکروب‌ها به سرعت، به نواحی عفونت مهاجرت می‌کنند. بعد از ورود به بافت، نوتروفیل‌ها تنها به مدت ۱ تا ۲ روز فعالیت داشته و سپس اغلب آنها می‌میرند.

عملکرد اصلی نوتروفیل‌ها فاگوسیتوز کردن میکروب‌ها، به خصوص میکروب‌های اپسونیزه شده، و فرآورده‌های

حاصل از سلول‌های نکروز شده و تخریب اینها در فاگولیزوزوم‌ها می‌باشد. علاوه بر این، نوتروفیل‌ها ممکن است محتویات گرانولی ترشح کنند و همچنین ممکن است با بیرون ریختن محتویات هسته‌ای خود تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (neutrophil exracellular traps [NETs]) را تشکیل دهند که میکروب‌های خارج سلولی را بی‌حرکت می‌کنند و می‌کشند ولی ممکن است به بافت‌های سالم نیز آسیب برسانند.

فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای

سیستم فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، از سلول‌های در حال گردش به نام مونوسیت‌ها که بسیاری از آنها بعد از مهاجرت به بافت‌ها تبدیل به ماکروفاژ می‌شوند، و ماکروفاژهای مقیم بافتی که ابتدا در طی زندگی جنینی از کیسه زرده یا پیش‌سازهای خون‌ساز مشتق می‌شوند، تشکیل شده است.

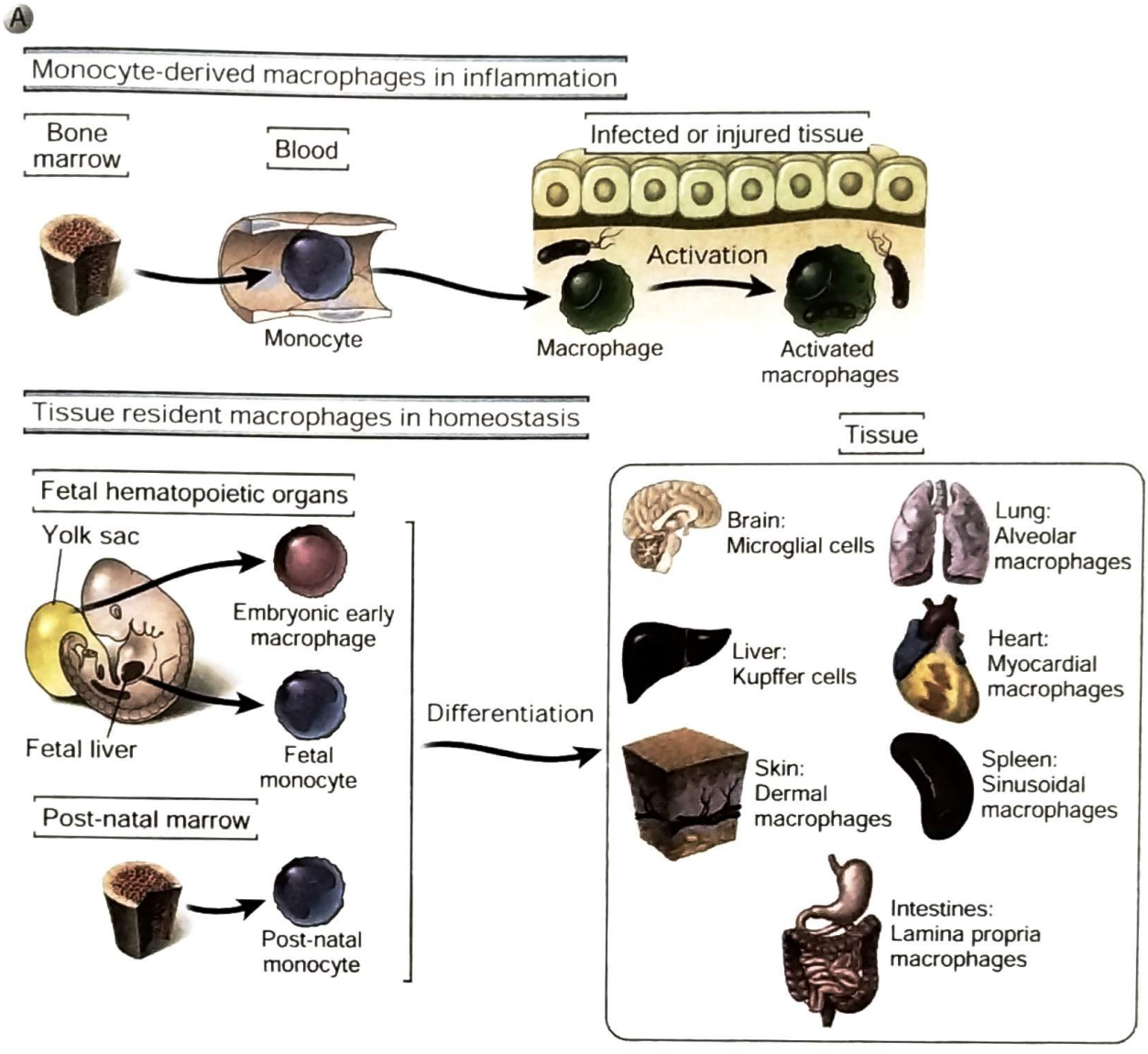
تکامل ماکروفاژها و مونوسیت‌ها

پس از تولد، سلول‌های ردهٔ مونوسیتی- ماکروفاژی تحت تأثیر سایتوکاینی به نام فاکتور محرک کلونی مونوسیت (یا ماکروفاژ) (M-CSF) از سلول‌های پیش‌ساز متعهد شده در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. این پیش‌سازها بالغ شده و به مونوسیت‌هایی تبدیل می‌شوند که در جریان خون وارد شده و گردش می‌کنند، جایی که طول عمر کوتاه حدود ۱ تا ۷ روز دارند (شکل ۲-۲). مونوسیت‌های خون به طور مؤثری به درون جایگاه‌های بافتی عفونت یا آسیب فراخونده می‌شوند، و بنابراین اغلب ماکروفاژهای موجود در محل‌های التهاب، از نوع مشتق از مونوسیت هستند.

اغلب ماکروفاژهای مقیم بافتی با طول عمر طولانی از مغز استخوان مشتق نشده‌اند بلکه در طی تکامل جنینی از پیش‌سازهای کیسه زرده یا کبد جنینی منشأ گرفته‌اند این سلول‌ها ظرفیت خود نوسازی دارند و بنابراین می توانند تعداد ثابتی از خود را حفظ کنند. آنها اغلب بسته به عضوی که در آن مقیم می‌شوند، خصوصیات ظاهری (فنوتیپ) تخصص یافته‌ای به خود می‌گیرند (شکل ۲-۲ را ببینید). سلول‌های کوپفر که پوشانندهٔ سینوزوئیدها در کبد هستند، ماکروفاژهای آلوئولار در ریه و سلول‌های میکروگلیال در مغز مثال‌هایی از ماکروفاژهای مقیم در بافت‌ها هستند. در حالت پایدار بدن، مونوسیت‌های خون به میزان کمی به درون بافت‌های سالم فراخوانده می‌شوند، که در آنجا به ماکروفاژهای مقیم بافتی تمایز می‌یابند. این مسیر تمایز مونوسیت به ماکروفاژهای بافتی، خودنوسازی سلول‌های با منشأ جنینی را تکمیل می‌کند و مسئول انواع مختلف ماکروفاژهای مقیم در بافت‌های مختلف می‌باشد.

زیر رده‌های مونوسیت‌ها

مونوسیت‌ها ۱۰-۱۵μm قطر داشته و حاوی هسته لوبیائی‌شکل و سیتوپلاسم گرانول‌دار ظریفی هستند؛ در سیتوپلاسم آنها، لیزوزوم‌ها، واکوئل‌های فاگوسیتیک و فیلامان‌های اسکلت سلولی دیده می‌شود (شکل ۳-۲). همه مونوسیت‌های انسانی مولکول‌های مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) نوع II، CD11b و CD86 را بیان می‌کنند و همه مونوسیت‌های موش CD115، CD11b و CD64 را بارز می‌کنند. مونوسیت‌ها، سلول‌های ناهمگنی هستند و زیر رده‌های متفاوتی دارند که توسط عملکرد و مارکرهای سطح سلولی و نه از طریق مورفولوژی افتراق داده می‌شوند. هم در انسان‌ها و هم در موش‌ها فراوان‌ترین مونوسیت‌ها که مونوسیت‌های کلاسیک یا مونوسیت‌های التهابی (که ۹۰ تا ۹۵٪ از مونوسیت‌های خون را در انسان تشکیل می‌دهند) نامیده می‌شوند، واسطه‌های التهابی تولید می‌کنند، فاگوسیتوز کننده هستند و به سرعت به محل عفونت یا آسیب بافتی فراخوانده می‌شوند. نوع دوم مونوسیت‌های در گردش، که مونوسیت‌های غیرکلاسیک (۵٪ تا ۱۰٪ مونوسیت‌های خون) نام دارند، بعد از عفونت یا آسیب به بافت‌ها فراخوانده می‌شوند و در ترمیم مشارکت می‌کنند. مونوسیت‌های التهابی/ کلاسیک اغلب از طریق بیان نسبتاً بالای CD14 (انسان) یا Ly6C و CCR2 (موش) از مونوسیت‌های غیرکلاسیک افتراق داده می‌شوند. برخی از مونوسیت‌های غیرکلاسیک به خزیدن در طول سطوح اندوتلیال معروف هستند (تحت عنوان گشت زدن [Patrolling] توصیف می‌شود)، آنها در آنجا میکروپارتیکل‌های لومینال را پاک‌سازی می‌کنند و ممکن است نقش مهمی در حذف میکروب‌های در گردش و ترمیم نقایص سد اندوتلیال داشته باشند. ارتباط تکاملی بین زیررده‌های مونوسیتی کاملاً شناخته نشده است.

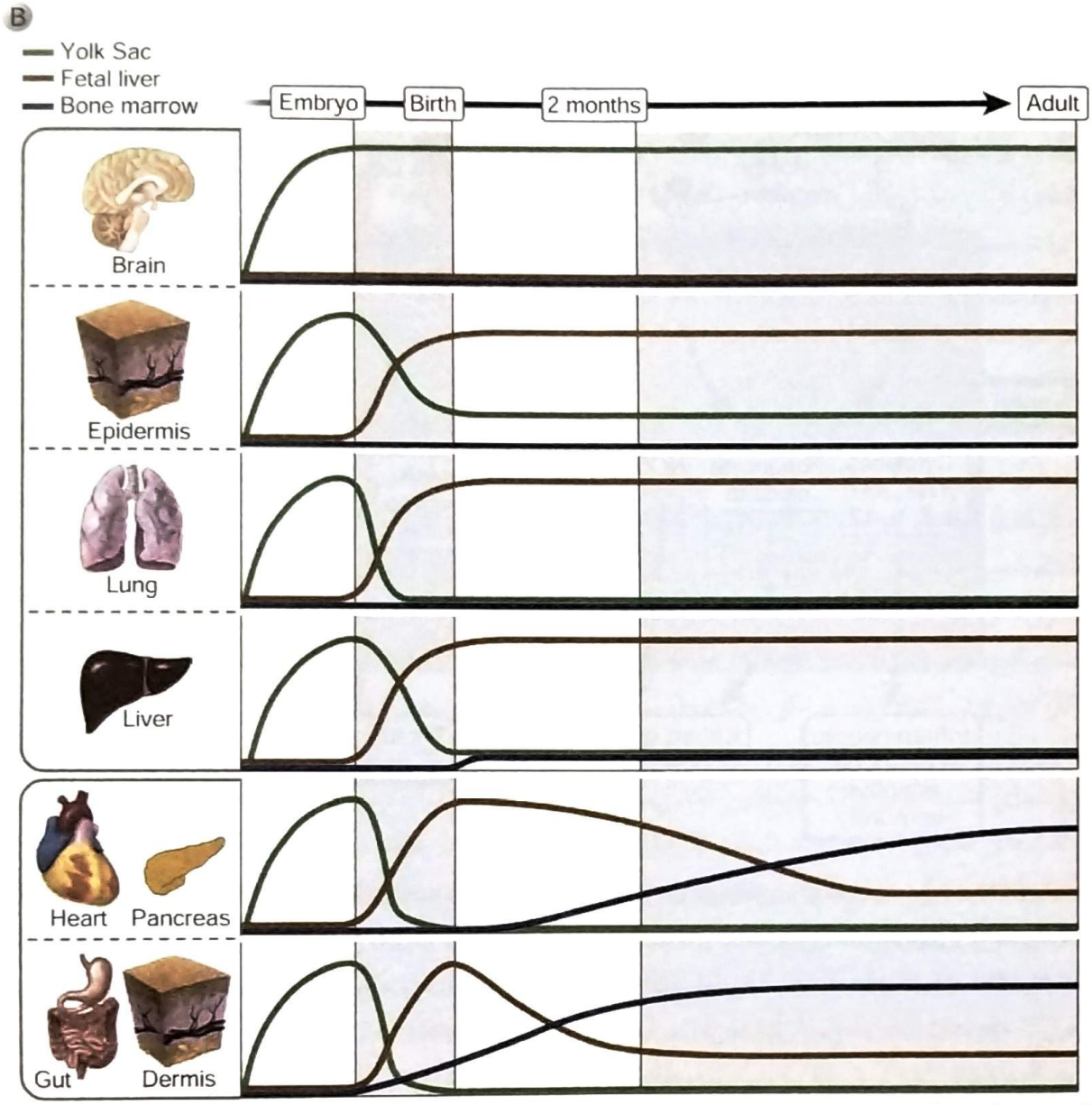


شکل ۲-۲. بلوغ فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای. A. مسیرهای تکاملی ماکروفاژ. در طی واکنش‌های التهابی، پیش‌سازها در مغز استخوان مونوسیت‌های در گردش خون را به وجود می‌آورند که به بافت‌های محیطی وارد شده و بالغ شده و به ماکروفاژهای با عمر کوتاهی تبدیل می‌شوند که به صورت موضعی فعال می‌شوند. بسیاری از ماکروفاژهای مقیم بافت در دوران جنینی از پیش‌سازهای خون‌ساز اولیهٔ در کیسه زرده و از پیش‌سازهای خون‌ساز کبد جنینی و مغز استخوان ایجاد می‌شوند. مونوسیت‌های خون در دوران پس از تولد می‌توانند مقادیر متغیری از ذخیره مقیم بافتی از ماکروفاژها را در بافت‌های مختلف فراهم کنند.

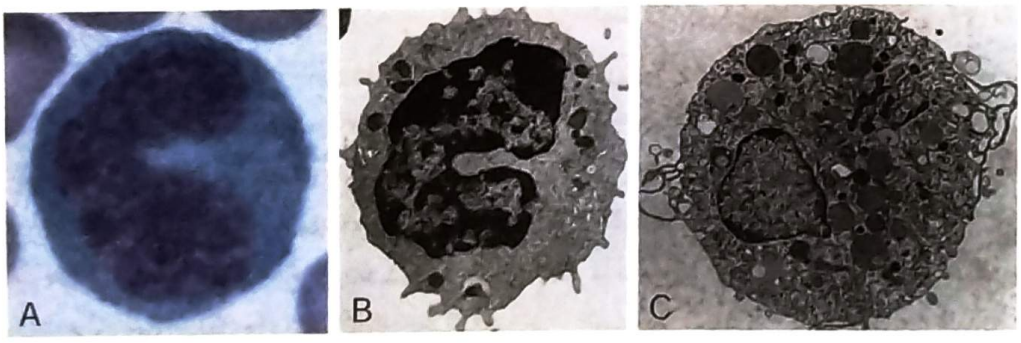
عملکردهای ماکروفاژها

ماکروفاژها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو علیه عفونت‌ها و در ترمیم بافت‌های آسیب دیده، نقش‌های ضروری بازی می‌کنند (شکل ۴-۲).

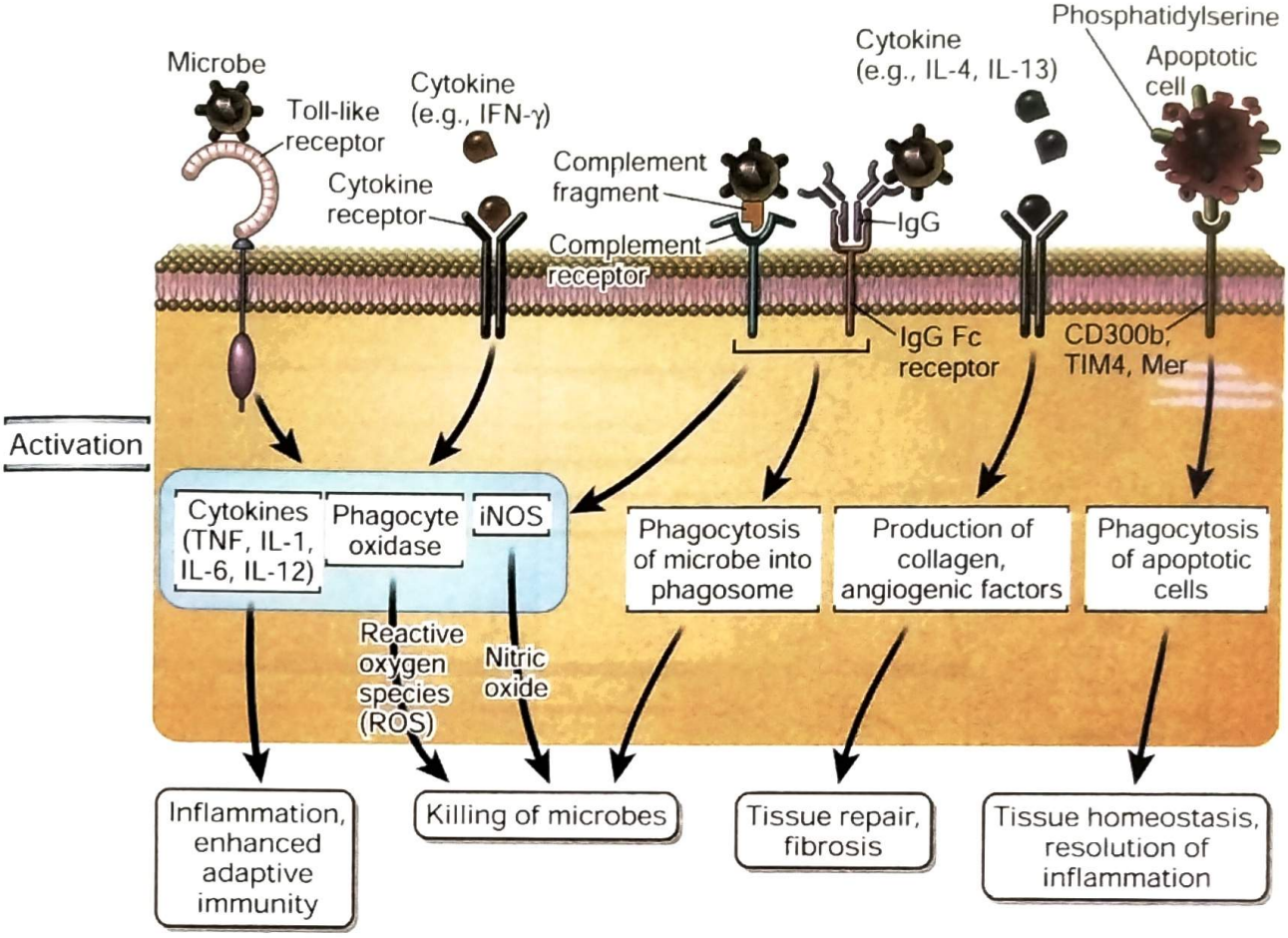
- عملکرد اصلی ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت در دفاع میزبان، بلعیدن میکروب‌ها از طریق روند فاگوسیتوز و سپس کشتن میکروب‌های بلعیده شده می‌باشد. مکانیسم‌های فاگوسیتوز و کشتن که در فصل ۴ اشاره خواهد شد، شامل تشکیل ارگانل‌های سیتوپلاسمی متصل به غشای محتوی میکروب‌ها، ادغام این ارگانل‌ها با لیزوزوم‌ها، تولید آنزیمی واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن که برای میکروب‌ها سمی هستند در لیزوزوم‌ها و هضم پروتئین‌های میکروبی توسط آنزیم‌های



شکل ۲-۲ (ادامه). B. مشارکت نسبی هر یک از پیش‌سازهای موجود در کیسه زرده، کبد جنینی و مغز استخوان پس از تولد، در تولید ماکروفاژهای ساکن در بافت‌های مختلف در شرایط پایدار، که از طریق مطالعات نقشهٔ سرنوشت سلولی (cell fate mapping studies) در موش مشخص شده است.



شکل ۳-۲. مورفولوژی فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای. A. میکروگراف نوری یک مونوسیت در اسمیر خون محیطی **B.** میکروگراف الکترونی یک مونوسیت خون محیطی و **C.** میکروگراف الکترونی از ماکروفاژ بافتی فعال شده نشانگر واکوئول‌های فاگوسیتیک متعدد و ارگانل‌های سیتوپلاسمی می‌باشد.



شکل ۴-۲. اعمال ماکروفاژها. ماکروفاژها توسط محصولات میکروبی نظیر لیپوپلی‌ساکارید و توسط اینترفرون γ (IFN-γ) تولید شده از سلول‌های کشنده طبیعی، فعال می‌شوند. فعال‌شدن ماکروفاژ منجر به فعال‌سازی فاکتورهای نسخه‌برداری، نسخه‌برداری از ژن‌های مختلف، و ساخته‌شدن پروتئین‌هایی که عملکردهای این سلول‌ها را میانجی‌گری می‌کنند، می‌گردد. در ایمنی وابسته به سلول آداپتیو، ماکروفاژها توسط محرک‌های حاصل از لنفوسیت‌های T (لیگاند CD40 و IFN-γ) فعال می‌شوند، و اساساً به روش مشابهی پاسخ می‌دهند (شکل ۷-۱۰ را ببینید). ماکروفاژها همچنین ممکن است توسط سیگنال‌های دیگری که منجر به ترمیم بافتی و فیبروز می‌شوند، نیز فعال شوند (نشان داده نشده است). IgG: ایمونوگلبولین G؛ IL: اینترلوکین؛ iNOS: نیتریک اکسید سنتاز القایی؛ TIM4: ایمونوگلبولین ۴ سلول T.

پروتئولیتیک می‌باشد.

- ماکروفاژهای مقیم بافت به عنوان سلول‌های نگهبان عمل می‌کنند، به گونه‌ای که حضور میکروب‌ها را تشخیص می‌دهند و از طریق ترشح سایتوکاین‌هایی که آغاز کننده و سپس تقویت کننده پاسخ‌های محافظتی علیه میکروب‌ها هستند، به آنها پاسخ می‌دهند. برخی از این سایتوکاین‌ها بر روی سلول‌های اندوتلیال پوشاننده عروق خونی تأثیر می‌گذارند و موجب افزایش فراخوانی مونوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها از خون به جایگاه‌های عفونت می‌شوند. سایر سایتوکاین‌های ساخته شده توسط ماکروفاژهای فعال شده بر روی لکوسیت‌ها عمل می‌کنند و موجب تحریک مهاجرت آنها به بافت‌های محل عفونت یا آسیب می‌شوند. به برخی از سایتوکاین‌های مهم منشأ گرفته از ماکروفاژها در فصل ۴ اشاره خواهد شد.
- ماکروفاژهایی که میکروب‌ها را دربر گرفته‌اند ممکن است در اثر مولکول‌های میکروبی القا شوند تا دچار یک فرم التهابی مرگ به نام پیروپتوزیس (pyroptosis) شوند، این مرگ نتیجهٔ فعال‌سازی کمپلکس آنزیمی سیتوپلاسمی به نام اینفلامازوم می‌باشد، که در فصل ۴

شرح داده شده است. پیروپتوزیس منجر به رهاشدن سایتوکاین‌هایی می‌شود که پاسخ التهابی میزبان به عفونت را افزایش می‌دهند.

- علاوه بر بلع میکروب‌ها، ماکروفاژها سلول‌های نکروز شدهٔ میزبان شامل سلول‌هایی که در بافت‌ها به علت اثرات سموم، تروما یا اختلال در خونرسانی می‌میرند و نیز نوتروفیل‌هایی که بعد از تجمع در محل‌های عفونت می‌میرند، را می‌بلعند. این بلع به عنوان بخشی از روند پاکسازی بعد از عفونت یا آسیب بافتی استریل محسوب می‌گردد. ماکروفاژها می‌توانند سلول‌هایی را که در اثر آپوپتوز می‌میرند را قبل از آنکه محتویات خود را آزاد کنند و باعث القایی پاسخ‌های التهابی شوند، به طور اختصاصی شناسایی کنند و ببلعند. این پاکسازی سلول‌های آپوپتوز شده، شامل نوتروفیل‌های آپوپتوز شده، افروسیتوزیس (efferocytosis) نامیده می‌شود. در کل بدن و در تمام دورهٔ زندگی یک فرد، سلول‌های ناخواسته به وسیلهٔ فرآیند آپوپتوز به عنوان قسمتی از روندهای متعدد فیزیولوژیک، همچون تکامل، بازسازی بافت‌های طبیعی و حفظ تعداد ثابت سلول‌ها (هموستاز بافتی)، دچار مرگ می‌شوند و این سلول‌های مرده توسط ماکروفاژها از بین می‌روند.
- ماکروفاژها نقش عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) ایفاء می‌کنند به نحوی که قطعاتی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند و سلول‌های T فراخوانده شده به محل‌های عفونت یا آسیب را فعال می‌نمایند. این عملکرد در فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی با واسطهٔ سلول T اهمیت دارد (فصل ۶ و ۱۰ را ببینید).
- ماکروفاژها روند ترمیم بافت‌های آسیب دیده را از طریق تحریک رشد عروق خونی جدید (آنژیوژنز) و ساخت ماتریکس خارج سلولی غنی از کلاژن (فیبروز) القاء می‌کنند. این عملکردها از طریق ترشح سایتوکاین‌ها به وسیلهٔ ماکروفاژها انجام می‌شوند، که بر روی بافت‌های گوناگون تأثیر می‌گذارند.

ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت ممکن است تقریباً با همان سرعت نوتروفیل‌ها به میکروب‌ها پاسخ دهند ولی برای مدت طولانی‌تری در جایگاه‌های التهاب زنده می‌مانند. برخلاف نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها می‌توانند در جایگاه‌های التهابی تقسیم سلولی انجام دهند. بنابراین ماکروفاژها در مراحل بعدی پاسخ‌های ایمنی ذاتی یعنی چندین روز پس از آغاز یک عفونت، سلول‌ها مجری غالب می‌باشند.

پذیرنده‌های ماکروفاژ و فعال‌سازی

ماکروفاژها جهت انجام اعمال خود از طریق شناسایی انواع متفاوتی از مولکول‌های میکروبی و نیز مولکول‌های میزبان که در پاسخ به عفونت‌ها و آسیب‌ها تولید شده‌اند، فعال می‌شوند. این مولکول‌های فعال‌کننده متنوع، به پذیرنده‌های انتقال‌دهنده سیگنال اختصاصی که بر سطح ماکروفاژ قرار دارند، متصل می‌گردند (شکل ۴-۲ را ببینید). مثال‌هایی از این پذیرنده‌ها، پذیرنده‌های شبه ـ تول (TLR) می‌باشند که در ایمنی ذاتی مهم هستند و با جزئیات در فصل ۴ بررسی خواهند شد. ماکروفاژها همچنین زمانی که سایر پذیرنده‌های موجود بر غشاء پلاسمایی آنها به اپسونین‌های روی سطح میکروب‌ها متصل می‌گردند، فعال می‌شوند. اپسونین‌ها موادی می‌باشند که سلول‌های میکروبی یا دیگر ذرات را می‌پوشانند و آنها را برای بیگانه‌خواری نشان‌دار می‌کنند. نمونه‌هایی از پذیرنده‌های اپسونین، پذیرنده‌های کمپلمان هستند که به قطعات حاصل از پروتئین‌های کمپلمان متصل شده به سطوح میکروبی متصل می‌شوند و نیز پذیرنده‌های Fc ایمونوگلبولین G (IgG) هستند که به یک انتهای مولکول‌های آنتی‌بادی IgG (که از قبل میکروب‌ها به انتهای دیگرشان متصل شده‌اند) اتصال می‌یابند، که در فصل ۱۳ به آنها اشاره خواهد شد. فاگوسیتوز سلول‌های سالم میزبان توسط ماکروفاژ تا حدی توسط یک پذیرنده مهاری بر سطح ماکروفاژ به نام SIRPα جلوگیری می‌شود، این پذیرنده یک پروتئین غشایی بر سطح سلول‌های سالم به نام CD47 را شناسایی می‌کند که به عنوان یک سیگنال «من را نخور [don't eat me]» عمل می‌کند. زمانی که CD47 به SIRPα متصل می‌شود سیگنال‌های مهاری در ماکروفاژ ایجاد می‌شود که از فاگوسیتوز جلوگیری می‌کند. عملکردهای ضد میکروبی ماکروفاژ در ایمنی آداپتیو، توسط برخی سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های غشایی لنفوسیت‌های T که به پذیرنده‌های پیام‌رسان بر سطح غشای ماکروفاژ متصل می‌شوند، فعال

می‌گردد (فصل ۱۰ را ببینید).

زیررده‌های ماکروفاژها

ماکروفاژها قادرند قابلیت‌های عملکردی متفاوتی را براساس نوع محرک‌های فعال‌کننده‌ای که با آنها مواجه می‌شوند کسب نمایند. آشکارترین نمونه این مورد، پاسخ ماکروفاژها به سایتوکاین‌های متفاوت ساخته شده توسط زیر رده‌های سلول T است. برخی از این سایتوکاین‌ها، ماکروفاژها را به نحوی که در کشتن میکروب‌ها کارآمد شوند، فعال می‌نمایند؛ این حالت، **فعال‌سازی کلاسیک** نامیده می‌شود و این سلول‌ها ماکروفاژهای M1 نامیده می‌شوند. سایتوکاین‌های دیگر، ماکروفاژها را به منظور تحریک بازسازی و ترمیم بافتی فعال می‌کنند؛ این حالت، **فعال‌سازی آلترناتیو** نامیده می‌شود و این سلول‌ها ماکروفاژهای M2 نامیده می‌شوند. این مسیرهای متفاوت فعال‌سازی و سایتوکاین‌های درگیر در آنها در فصل ۱۰ بررسی خواهد شد. ارتباط بین زیررده‌های مونوسیت خون که پیشتر اشاره شد، و زیرگروه‌های ماکروفاژ به خوبی مشخص نشده است. همچنین فرض می‌شود که ماکروفاژها پس از فعال‌شدن توسط محرک‌های خارجی مثل میکروب‌ها می‌توانند اشکال مورفولوژیک متفاوتی کسب نمایند. در برخی ماکروفاژها سیتوپلاسم افزایش یافته و این سلول‌ها به دلیل شباهت با سلول‌های اپی‌تلیال پوستی، سلول‌های اپی‌تلوئید نامیده می‌شوند. ماکروفاژهای فعال شده می‌توانند به یکدیگر متصل شده و سلول‌های غول‌آسای (giant cells) چند هسته‌ای را به‌وجود آورند که این وضعیت غالباً در انواع خاصی از عفونت‌های میکروبی نظیر مایکوباکتری، و در پاسخ به اجسام بیگانه غیرقابل هضم رخ می‌دهد.

ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها

ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها، سه نوع سلول دیگر می‌باشند که نقش‌هایی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو بازی می‌نمایند. هر سه نوع سلول دارای ویژگی مشترک دارابودن گرانول‌های سیتوپلاسمی غنی از میانجی‌های متعدد ضدمیکروبی و التهابی هستند، که به دنبال فعال‌سازی از آنها آزاد می‌شوند. ویژگی مشترک دیگر این سلول‌ها دخالت در پاسخ‌های ایمنی است که در برابر کرم‌ها محافظت ایجاد می‌کند و همچنین دخالت واکنش‌هایی است که سبب بیماری‌های آلرژیک می‌شوند. خصوصیات این سلول‌ها در این بخش و اعمال آنها با جزئیات بیشتر در فصل ۲۰ بررسی می‌گردد.

ماست‌سل‌ها

ماست‌سل‌ها سلول‌های مشتق از مغز استخوان می‌باشند که بیشترین فراوانی را در پوست و اپی‌تلیوم مخاطی دارند و به دنبال فعال‌سازی، آنها تعداد زیادی میانجی‌های التهابی قوی آزاد می‌کنند که در مقابل عفونت‌های انگلی کرمی دفاع می‌کنند یا علائم بیماری‌های آلرژیک را ایجاد می‌کنند. سایتوکاینی به نام فاکتور سلول بنیادی (همچنین c-Kit ligand نام دارد)، جهت تکامل ماست‌سل‌ها ضروری است. در شرایط طبیعی، ماست‌سل‌های بالغ در گردش خون حضور ندارند اما در بافت‌ها به خصوص در مجاورت عروق خونی کوچک و اعصاب یافت می‌شوند. (شکل ۱,B-۲). سیتوپلاسم آنها دارای تعداد زیادی گرانول‌های متصل به غشاء می‌باشد که حاوی میانجی‌های التهابی از پیش ساخته‌ای نظیر هیستامین و پروتئوگلیکان‌های اسیدی هستند که به رنگ‌های قلیایی متصل شده، به نحوی که هنگام استفاده از رنگ‌های خاص، گرانول‌ها به رنگ آبی تیره نمایان می‌شوند. محرک‌های گوناگونی می‌توانند ماست‌سل‌ها را در جهت آزادسازی محتویات گرانول‌های سیتوپلاسمی به فضای خارج سلولی، همچنین سنتز و آزادسازی سایتوکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی التهابی فعال کنند. هیستامین و دیگر میانجی‌های آزاد شده تغییراتی در عروق خونی ایجاد می‌کنند که باعث التهاب می‌شوند. ماست‌سل‌ها پذیرنده‌های غشاء پلاسمایی با افینیتی بالا برای یک نوع آنتی‌بادی به نام IgE بیان نموده و معمولاً توسط این آنتی‌بادی‌ها پوشیده می‌شوند. زمانی که آنتی‌بادی‌های روی سطح ماست‌سل به آنتی‌ژن متصل می‌شوند، مسیرهای سیگنال‌رسانی القاء می‌شوند که منجر به فعال‌سازی ماست‌سل می‌گردد. ماست‌سل‌ها همچنین هنگامی که محصولات میکروبی را شناسایی می‌کنند، به طور مستقل از IgE، فعال می‌شوند و در این مسیر آنها به عنوان نگهبان بافتی (tissue sentinels) در سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کنند.

بازوفیل‌ها

بازوفیل‌ها گرانولوسیت‌های خونی با شباهت‌های زیاد ساختاری و عملکردی به ماست‌سل‌ها می‌باشند. همچون سایر گرانولوسیت‌ها، از پیش‌سازهای (precursors) خون‌ساز منشأ می‌گیرند و در مغز استخوان (از پیش‌تازهایی متمایز از پیش‌تازهای ماست‌سل‌ها) بالغ می‌شوند و در خون گردش می‌کنند. بازوفیل‌ها کمتر از یک درصد لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند (جدول ۱-۲ را ببینید). اگرچه این سلول‌ها در حالت طبیعی در بافت‌ها حضور ندارند، ولی ممکن است به بعضی از جایگاه‌های التهاب فراخوانده شوند. این سلول‌ها نیز حاوی گرانول‌هایی می‌باشند که به رنگ‌های قلیایی متصل می‌گردند (شکل ۱,C-۲) و قادر به ساخت تعداد زیادی از واسطه‌های مشابه ماست‌سل‌ها می‌باشند. بازوفیل‌ها همچون ماست‌سل‌ها پذیرنده‌هایی برای IgE بارز می‌نمایند، به IgE متصل می‌شوند و می‌توانند توسط اتصال آنتی‌ژن به IgE تحریک شوند. به دلیل این که تعداد بازوفیل‌ها در بافت‌ها اندک می‌باشد، اهمیت آنها در دفاع میزبان و واکنش‌های آلرژیک قطعی نیست.

ائوزینوفیل‌ها

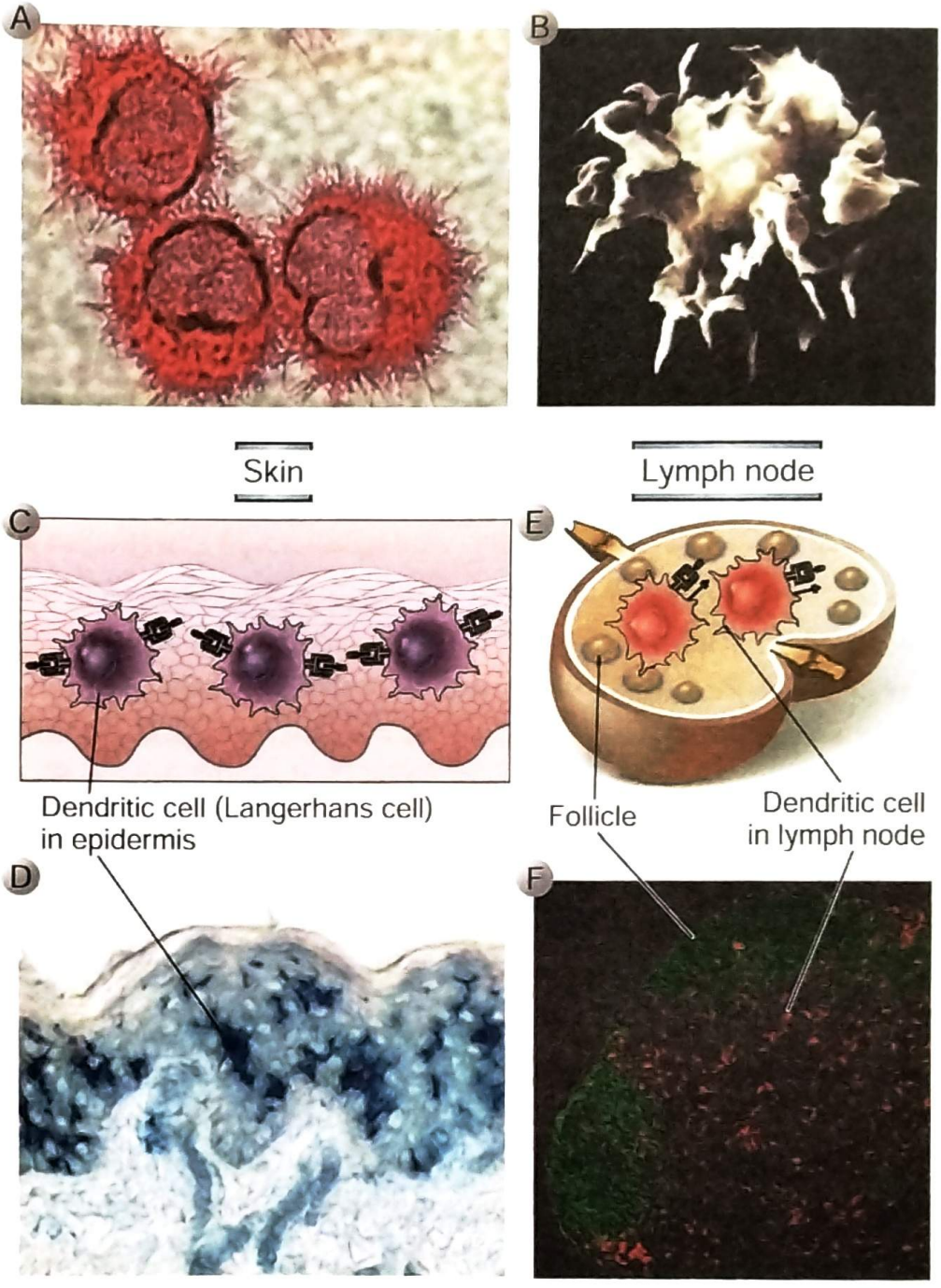
ائوزینوفیل‌ها گرانولوسیت‌هایی می‌باشند که دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی حاوی آنزیم‌های مضر برای دیواره‌های سلولی انگل‌ها و همچنین آسیب‌رسان به بافت‌های میزبان می‌باشند. گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها بیشتر حاوی پروتئین‌های قلیایی می‌باشند که به رنگ‌های اسیدی مثل ائوزین متصل می‌گردند و بنابراین در اسمیر خون محیطی و برش‌های بافتی رنگ شده، به رنگ قرمز ظاهر می‌شوند (شکل ۱,D-۲). ائوزینوفیل‌ها از مغز استخوان مشتق می‌شوند و در خون گردش می‌کنند و از آنجا ممکن است به درون بافت‌ها فراخوانده شوند. سه سایتوکاین GM-CSF، IL-3 و IL-5 پیش‌برنده بلوغ ائوزینوفیل‌ها از پیش‌سازهای میلوئیدی هستند. پذیرنده‌های غشایی متنوع بر سطح ائوزینوفیل‌ها شامل پذیرنده‌های Fc برای IgA و IgG، TLRs و پذیرنده‌های IL5، می‌توانند سیگنال‌هایی ایجاد کنند که منجر به فعال‌شدن سلول‌ها و آزادسازی محتویات گرانولی از آنها شود. برخی از ائوزینوفیل‌ها در شرایط طبیعی در بافت‌های محیطی به خصوص در لایه‌های مخاطی پوشانندهٔ مجاری تنفسی، گوارشی و ادراری ـ تناسلی حضور دارند و تعداد آنها به واسطهٔ مهاجرت از خون در شرایط التهاب افزایش می‌یابد.

سلول‌های دندریتیک (Dendritic cells, DCs)

سلول‌های دندریتیک سلول‌های درگردش و مقیم بافتی هستند که حضور میکروب‌ها را تشخیص می‌دهند، واکنش‌های دفاعی ایمنی ذاتی را آغاز کرده و آنها پروتئین‌های میکروبی را به دام می‌اندازند تا به سلول‌های T عرضه کنند و پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را آغاز نمایند. این سلول‌ها به دلیل زواید غشایی بلندشان که یادآور دندریت‌های نورون‌ها می‌باشد، به این اسم نام‌گذاری شده‌اند. اغلب DCها به طور گسترده‌ای در بافت‌های لنفاوی، اپی‌تلیوم مخاطی و پارانشیم اعضا توزیع شده‌اند (شکل ۵-۲). جایگاه قرارگیری DCها در اپی‌تلیوم و بافت‌هایی که میکروب‌ها وارد می‌شوند، توانایی آنها در به دام‌انداختن آنتی‌ژن‌ها و انتقال آنها به محل گردش لنفوسیت‌های T مبتدی یعنی غدد لنفاوی، و پاسخ‌های سریع آنها به میکروب‌ها، همهٔ اینها، DCها را در یک موقعیت منحصر به فرد در سیستم ایمنی قرار می‌دهد، به‌گونه‌ای که آنها به عنوان نگهبانان عفونت (sentinels of infection) می‌باشند که پاسخ ذاتی سریع را آغاز می‌کنند، اما همچنین پاسخ‌های ایمنی ذاتی را به گسترش پاسخ‌های ایمنی آداپتیو ارتباط می‌دهند. نقش DCها به عنوان میانجی‌های ایمنی ذاتی و به عنوان APCها در فصول ۴ و ۶ شرح داده خواهد شد. در اینجا ما ویژگی‌های عمومی DCها را معرفی خواهیم کرد.

تکامل و ویژگی‌های زیرردههای سلول‌های دندریتیک

زیرردههای DCها براساس تفاوت مارکرهای سطحی، فاکتورهای نسخه‌برداری، تکامل از سلول‌های پیش‌ساز مختلف، جایگاه بافتی و عملکردهایشان تعریف می‌شوند. ما زیرگروه‌های اصلی DCها که در پاسخ‌های ایمنی اهمیت دارند و از لحاظ عملکرد و روند تکاملی و بیان مولکول‌های سطحی مختلف و فاکتورهای نسخه‌برداری از یکدیگر متمایز هستند، را شرح خواهیم داد (شکل ۶-۲ و جدول ۳-۲). ویژگی‌های مشترک این زیرردههای DC عبارت است از: بلوغ وابسته به سایتوکاین FLT3L، بروز پروتئین CD11C و



شکل ۵-۲. سلول‌های دندریتیک. A. میکروگراف نوری از سلول‌های دندریتیک (DCs) کشت داده شده مشتق از پیش‌سازهای مغز استخوان. **B.** یک اسکن میکروگراف الکترونی از یک DC به منظور نشان دادن برآمدگی‌های غشایی گسترده آن. **C و D.** سلول‌های دندریتیک در پوست، طرح شماتیک (C) و در یک مقطع از پوست (D) رنگ‌آمیزی شده توسط آنتی‌بادی اختصاصی برای سلول‌های لانگرهانس (که در این رنگ‌آمیزی ایمونوآنزیمی به رنگ آبی مشاهده می‌شوند). **E و F.** DCها در یک گره لنفاوی، طرح شماتیک (E) و در یک مقطع از یک گره لنفی موش (F) رنگ‌آمیزی شده توسط آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با ماده فلورسنت علیه سلول‌های B موجود در فولیکول‌ها (به رنگ سبز) و DCهای موجود در منطقه سلول T (به رنگ قرمز).

توانایی عرضهٔ آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T بکر و فعال‌کردن آنها یا القای تحمل در سلول‌های T.

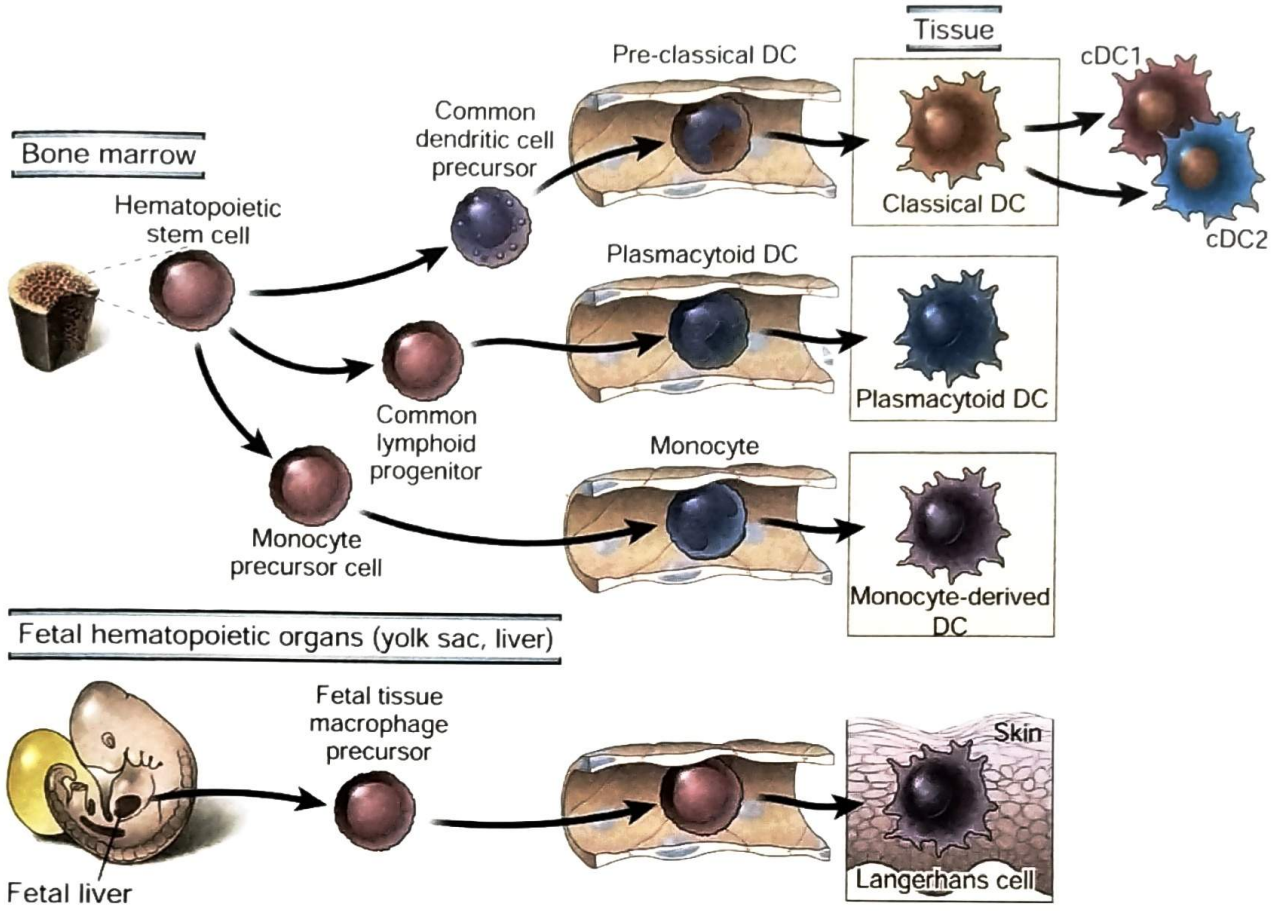
- ***DCهای کلاسیک (DCهای معمولی [cDC] نیز نامیده می‌شوند) نوع اصلی DC در به دام انداختن***

آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروب‌هایی می‌باشند که از طریق سدهای اپی‌تلیال وارد می‌شوند و آنها را به سلول‌های T عرضه می‌کنند. DCهای کلاسیک اولین بار به وسیلهٔ مورفولوژی و توانایی آنها در تحریک پاسخ‌های قوی سلول T شناخته شدند و فراوان‌ترین زیررده DC در اپی‌تلیوم و اندام‌های لنفاوی را تشکیل می‌دهند. آنها طی یک مسیر تکاملی از HSCهای مغز استخوان منشأ می‌گیرند، در این مسیر تکاملی یک پیش‌ساز مشترک برای هر دو مونوسیت‌ها و DCهای کلاسیک وجود دارد، که برخی از آنها به پیش‌سازهای متعهد برای cDCها که pre-cDC نامیده می‌شوند، تکامل می‌یابند. همهٔ این مراحل در مغز استخوان رخ می‌دهد. pre-cDCها به بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند و در آنجا بالغ می‌شوند و cDCها را ایجاد می‌کنند. این سلول‌ها مانند ماکروفاژهای بافتی دائماً از محیطی که در آن ساکن شده‌اند، نمونه‌برداری می‌کنند.

DCهای کلاسیک ممکن است به دو زیررده مهم به نام زیرگروه اصلی یا cDC2 و زیررده عرضه کنندهٔ متقاطع [cross-presenting] یا cDC1 تقسیم شوند (شکل ۶-۲ و جدول ۳-۲ را ببینید). cDC2 فراوان‌ترین زیررده است و در به دام انداختن آنتی‌ژن‌های اگزوژن و القای پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T قدرتمند می‌باشد. زیررده cDC1 از طریق فرآیندی به نام عرضه متقاطع [cross-presentation] که در فصل ۶ بحث خواهد شد، به منظور عرضهٔ آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $CD8^+$ T بکر تخصصی شده است؛ این زیرگروه می‌تواند آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های $CD4^+$ نیز عرضه کند.

- ***DCهای پلاسماسایتوئید (pDC) در پاسخ به ویروس‌ها سایتوکاین ضد ویروسی اینترفرون (IFN) نوع I تولید می‌کنند و ممکن است میکروب‌هایی که وارد جریان خون شده‌اند را برداشت کنند و آنتی‌ژن‌های آنها را برای عرضه به سلول‌های T به طحال حمل کنند.*** این DCها به دلیل این که پس از فعال‌شدن از لحاظ مورفولوژی به پلاسماسل‌ها شبیه می‌شوند، به این اسم نام‌گذاری شدند. آنها در مغز استخوان از پیش‌سازهای متفاوتی از پیش‌سازهای ایجادکنندهٔ سلول‌های دندریتیک کلاسیک تکامل می‌یابند و در خون و به تعداد کمتر در اعضای لنفاوی یافت می‌شوند. DCهای پلاسماسایتوئید سلول‌های اصلی بدن در تولید سایتوکاین‌های اینترفرون‌های (IFNs) نوع I می‌باشند، این سایتوکاین‌ها فعالیت‌های ضد ویروسی قوی داشته و نقش مهمی در دفاع ذاتی میزبان علیه ویروس‌ها دارند (فصل ۴ را ببینید).
- DCهای مشتق از مونوسیت (MoDC) شامل سلول‌هایی هستند که عملکردهای مشابه با cDCها دارند اما از مونوسیت‌هایی که به درون مکان‌های التهابی فراخوانی شده‌اند، مشتق می‌شوند. آنها همانند همهٔ DCها، CD11c بیان می‌کنند و مارکرهای مونوسیتی نظیر CD11b و CCR2 را نیز بیان می‌کنند.
- سلول‌های لانگرهانس، DCهایی هستند که در اپی‌درم یافت می‌شوند و عملکردهای مشترکی با cDCها دارند اما از لحاظ تکاملی با ماکروفاژهای مقیم بافتی ارتباط دارند، به گونه‌ای که همانند آنها از پیش‌سازهای کبد جنینی و کیسه زرده منشأ می‌گیرند (شکل ۶-۲ را ببینید). آنها از طریق موقعیت و مورفولوژی‌شان در پوست، حضور اندامک‌های سیتوپلاسمی به شکل راکت تنیس به نام گرانول‌های بیربک [Birbeck] که با میکروسکوپ الکترونی دیده می‌شوند، و بیان مارکرهای مختلف تشخیص داده می‌شوند (جدول ۳-۲ را ببینید). سلول‌های لانگرهانس ممکن است در شرایط عفونت‌های پوستی، در جهت عرضهٔ آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $CD4^+$ T و فعال‌سازی آنها عمل کنند، یا در فقدان عفونت، آنتی‌ژن‌های خودی را به سلول‌های $CD4^+$ T عرضه کنند و منجر به القای تولرانس نسبت به این آنتی‌ژن‌ها شوند.

جمعیت دیگری از سلول‌ها به نام سلول‌های دندریتیک فولیکولار (follicular dendritic cell, FDC) مورفولوژی دندریتیک دارند اما آنها از پیش‌سازهای مغز استخوان منشأ نمی‌گیرند، آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به سلول‌های T عرضه نمی‌کنند، و نباید با DCها اشتباه گرفته شوند. FDCها در فعال‌سازی سلول B در مراکز زایگر ارگان‌های لنفاوی ثانویه نقش دارند.



شکل ۶-۲. بلوغ سلول‌های دندریتیک. سلول‌های دندریتیک (DCs) از یک سلول پیش‌ساز مشترک از ردهٔ میلوئیدی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و سپس به زیررده‌هایی متمایز می‌شوند، به‌طوری که بخش اصلی آنها به DCهای کلاسیک (cDC) و DCهای پلاسماسایتوئید (pDGC) هستند. DCهای مشتق از مونوسیت (Mo-DCS)، احتمالاً از مونوسیت‌ها در بافت‌های ملتهب منشأ می‌گیرند. برخی DCهای پلاسماسایتوئید احتمالاً از پیش‌ساز مشترک DC منشأ می‌گیرند.

لنفوسیت‌ها

لنفوسیت‌ها، سلول‌های منحصر به فرد ایمنی آداپتیو، تنها سلول‌هایی در بدن هستند که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را با توزیع کلونال بیان می‌کنند و هر یک برای شاخص‌های آنتی‌ژنی متفاوت، اختصاصی هستند. هر کلون از لنفوسیت‌های B و T پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را با یک ویژگی بیان می‌نمایند، به طوری که از ویژگی پذیرنده‌ها در سایر کلون‌ها، متمایز است. همان‌طور که در این فصل و فصل‌های بعدی بحث خواهد شد، میلیون‌ها کلون لنفوسیتی در بدن وجود دارد که هر شخص را قادر می‌سازد که میلیون‌ها آنتی‌ژن بیگانه را شناسایی و به آنها پاسخ دهد.

نقش لنفوسیت‌ها در میانجی‌گری ایمنی آداپتیو توسط شواهد متفاوتی که در جریان بیش از دهه‌ها تحقیق گردآوری شد، مشخص گردید. یکی از شواهد اولیه از این مشاهده به دست آمد که در افراد مبتلا به نقص ایمنی مادرزادی و اکتسابی، تعداد لنفوسیت‌ها در گردش خون محیطی و بافت‌های لنفاوی کاهش یافته است. آزمایش‌های انجام شده در موش و رت، نشان داد که تخلیهٔ لنفوسیت‌ها پاسخ به ایمونیزاسیون را مختل می‌کند و تنها نوع سلولی که می‌تواند ایمنی اختصاصی به میکروب‌ها را از حیوانات ایمن شده به حیوانات بکر (naive) منتقل کند، لنفوسیت‌ها هستند. مطالعات انجام شده در آزمایشگاه (in vitro) تأیید کرده‌اند که تحریک لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن‌ها، پاسخ‌هایی را ایجاد می‌نماید که بسیاری از خواص پاسخ‌های ایمنی القاء شده در

جدول ۳-۲. زیر رده‌های سلول دندریتیک انسانی

	سلول‌های دندریتیک کلاسیک (معمول)				
	cDC2	cDC1 (عرضه متقاطع)	سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید	سلول‌های لانگرهانس	DCهای مشتق از مونوسیت
مارکرهای سطحی	CD11C BDCA-1 (CD1C)	CD11C BDCA-3 (CD141) CLEC9A $XCR1^+$	BDCA-2 (CD303) BDCA-4 (CD304) CD123	CD11b Langerin (CD207) EPCAM BDCA1 CD1a	CD11b CCR2 CD14
TLRهای بیان شده	مختلف	مختلف	سطوح بالایی از TLR7 و TLR9	مختلف	مختلف
فاکتورهای نسخه‌برداری	IRF4	IRF8 BATF3	E2-2	PU.1	
سایتوکاین‌های عمده تولید شده	مختلف (شامل IL-6، IL-23)	IL-12	IFN تیپ I		مختلف
فعالیت‌های فرض شده اصلی	ایمنی ذاتی: منبع سایتوکاین‌های التهابی ایمنی آداپتیو: برداشت و عرضهٔ آنتی‌ژن‌ها غالباً به سلول‌های T $CD4^+$	ایمنی آداپتیو: برداشت و عرضه متقاطع (cross-presentation) آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T $CD8^+$؛ القاء پاسخ‌های Th1	ایمنی ضد ویروسی: پاسخ ذاتی اولیه، آماده‌سازی (priming) سلول‌های T ضد ویروسی	ایمنی ذاتی: منبع سایتوکاین‌های التهابی ایمنی آداپتیو: به دام انداختن آنتی‌ژن‌ها و عرضهٔ آنها غالباً به سلول‌های T $CD4^+$	ایمنی ذاتی: منبع سایتوکاین‌های التهابی نقش نامشخص در ایمنی آداپتیو

مارکرها و عملکردهای اصلی متمایز کنندهٔ زیررده‌های سلول‌های دندریتیک (DC) لیست شده است. باید توجه کرد که تمام سلول‌های دندریتیک مولکول‌های MHC II را بارز می‌کنند. سلول‌های دندریتیک فعال نشده ممکن است آنتی‌ژن‌های خودی را نمایش دهند و موجب حفظ تحمل به خود گردند؛ این عملکرد فرضی در جدول فوق ذکر نشده است.

IL: اینترلوکین، IFN: اینترفرون، TLR: پذیرنده شبه تول.

شرایط فیزیولوژیک درون بدن (in vivo) را دارا می‌باشند. به دنبال شناسایی لنفوسیت‌ها به عنوان واسطه‌های ایمنی هومورال و سلولی، اکتشافات زیادی با سرعت زیاد دربارهٔ انواع مختلف لنفوسیت‌ها، منشأ آنها در مغز استخوان و تیموس، نقش آنها در پاسخ‌های ایمنی متنوع و پیامدهای نقص آنها به دست آمد. یکی از مهمترین این یافته‌ها پی‌بردن به پذیرنده‌هایی با توزیع کلونال، بسیار متنوع و اختصاصی برای آنتی‌ژن‌ها می‌باشد که توسط لنفوسیت‌ها و نه هیچ نوع سلول دیگری تولید می‌شوند. اخیراً اطلاعات وسیعی در رابطه با ژن‌ها، پروتئین‌ها و عملکرد لنفوسیت‌ها گردآوری شده است.

یکی از جذاب‌ترین جنبه‌های بیولوژی لنفوسیت‌ها این است که چگونه گنجینه بسیار متنوعی از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با ویژگی‌های متفاوت، از تعداد محدود ژن‌های این پذیرنده‌ها که در ژرم‌لاین وجود دارند، تولید می‌شود. هم

اکنون مشخص می‌باشد که ژن‌های کدکنندهٔ پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها، توسط نوترکیبی قطعات DNA در طی بلوغ این سلول‌ها شکل می‌گیرند. یک جنبه تصادفی، برای این وقایع نوترکیبی سوماتیک وجود دارد که باعث تولید میلیون‌ها ژن بازآرایی شده متفاوت پذیرنده‌ها و یک گنجینه بسیار متنوع از ویژگی‌های آنتی‌ژنی در بین کلون‌های متفاوت لنفوسیت‌ها می‌شود (فصل ۸ را ببینید).

تعداد کل لنفوسیت‌ها در یک فرد بزرگسال سالم در حدود ۵×۱۰^{۱۱} می‌باشد. از این تعداد، حدود ۲٪ در خون، ۴٪ در پوست، حدود ۱۰٪ در مغز استخوان، حدود ۱۵٪ در بافت‌های لنفاوی مخاطی مجاری گوارشی و تنفسی و حدود ۶۵٪ در اندام‌های لنفاوی (عمدتاً در طحال و غدد لنفاوی) وجود دارند. ما در ابتدا خصوصیات این سلول‌ها و سپس سازمان‌دهی آنها را در بافت‌های لنفاوی مختلف شرح خواهیم داد.

کلاس‌های لنفوسیت‌ها

لنفوسیت‌ها دارای کلاس‌های متمایزی هستند که از نظر عملکرد و محصولات پروتئینی متفاوت می‌باشند (جدول ۴-۲). کلاس‌های اصلی لنفوسیت‌ها در فصل ۱ معرفی شدند (شکل ۵-۱ را ببینید). از نظر مورفولوژی، همه لنفوسیت‌ها شبیه یکدیگر هستند و شکل ظاهری آنها منعکس‌کنندهٔ ناهمگون‌بودن یا تنوع در عملکرد آنها نمی‌باشد. **لنفوسیت‌های B**، سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی هستند و به دلیل این که مشخص شد در عضوی از پرندگان به نام bursa of Fabricius بالغ می‌شوند، به این نام خوانده می‌شوند. در پستانداران عضو آناتومیک معادل آن وجود ندارد و مراحل اولیهٔ بلوغ سلول‌های B در مغز استخوان صورت می‌گیرد. بنابراین *لنفوسیت‌های B* به لنفوسیت‌های مشتق شده از مغز استخوان (bone marrow) اشاره دارد. **لنفوسیت‌های T** که واسطه‌های ایمنی سلولی می‌باشند، از سلول‌های پیش‌ساز موجود در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و سپس به تیموس مهاجرت کرده و در آنجا بالغ می‌شوند (*لنفوسیت T* به لنفوسیت‌های مشتق شده از تیموس [thymus] اشاره می‌کند). زیر گروه‌هایی از لنفوسیت‌های B و T با خصوصیات ظاهری و ویژگی‌های عملکردی مجزا وجود دارند.

زیرردهای لنفوسیت‌های B

زیرگروه‌های عمده سلول‌های B، سلول‌های B فولیکولار، سلول‌های B ناحیه مارژینال و سلول‌های B-1 هستند که هر یک از آنها در نواحی آناتومیک جداگانه در بافت‌های لنفاوی یافت می‌شوند. سلول‌های B فولیکولار که فراوان‌ترین سلول‌های B در بدن هستند، در بافت‌های لنفاوی و خون یافت می‌شوند. آنها مجموعه‌ای از آنتی‌بادی‌های بسیار متنوع و توزیع شده به شکل کلونال را بارز می‌کنند که به عنوان پذیرنده‌های آنتی‌ژن سطح سلولی و مولکول‌های اجرایی مترشحهٔ کلیدی ایمنی هومورال آداپتیو عمل می‌کنند. سلول‌های B فولیکولار اغلب آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی زیاد و سلول‌های B خاطره‌ای را به‌وجود می‌آورند که افراد را از عفونت‌های مکرر توسط همان میکروب‌ها، محافظت می‌کنند. در مقابل، سلول‌های B-1 و سلول‌های B ناحیه مارژینال درصد کمی از سلول‌های B را تشکیل می‌دهند و آنتی‌بادی‌هایی با تنوع محدود تولید می‌کنند. سلول‌های B-1 غالباً در بافت‌های مخاطی و حفرات پلور و پریتوئن یافت می‌شوند، در حالی که سلول‌های B ناحیه مارژینال در جوندگان فقط در طحال حضور دارند، اما در انسان‌ها ممکن است در گردش خون یافت شوند.

زیرردهای لنفوسیت‌های T

دو زیررده عمدهٔ سلول‌های T براساس بیان سطحی پروتئین‌های CD4 و CD8 تعریف می‌شوند (شکل ۷-۲). سلول‌های T، واسطه‌های ایمنی سلولی هستند: سلول‌های $CD4^+$ T، لنفوسیت‌های T یاریگر یا پیش‌سازهای بکر آنها هستند و سلول‌های $CD8^+$ T، CTLها یا پیش‌سازهای آنها هستند. هر دو سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ پذیرنده‌های آنتی‌ژنی به نام پذیرنده‌های سلول T (TCR) $\alpha\beta$ را بیان می‌کنند. سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که بر روی سلول‌های متنوع دیگری شامل سایر لنفوسیت‌های T، سلول‌های B و ماکروفاژها عمل می‌کنند. CTLهای $CD8^+$ سلول‌های آلوده شده با ویروس‌ها و سایر میکروب‌هایی که می‌توانند درون سلول‌های میزبان زنده بمانند، را شناسایی کرده و آنها را از بین می‌برند. آنها همچنین سلول‌های سرطانی را می‌کشند. سلول‌های T تنظیم کننده $CD4^+$ (regulatory) سومین زیرگروه سلول‌های T

جدول ۴-۲. انواع لنفوسیت‌ها

نوع	اعمال	پذیرندهٔ آنتی‌ژنی و ویژگی	مارکرهای فنوتیپی انتخابی	درصد از کل لنفوسیت‌ها[a] خون	گره لنفی	طحال
لنفوسیت‌های B						
سلول‌های B فولیکولار	تولید آنتی‌بادی (ایمنی هومورال)	ایمونوگلبولین سطحی ویژگی‌های متنوع برای بیشتر انواع مولکول‌ها	پذیرنده‌های Fc، MHC کلاس II، CD19، CD23	۵-۲۰	۲۰-۲۵	۴۰-۴۵
سلول‌های B ناحیهٔ مارژینال	تولید آنتی‌بادی (ایمنی هومورال)	ایمونوگلبولین سطحی ویژگی‌های محدود برای یک مجموعهٔ محدود از مولکول‌ها	CD27، IgM	۲-۳	۳-۵	۷-۱۰
سلول‌های B-1[b]	تولید آنتی‌بادی (ایمنی هومورال)	ایمونوگلبولین سطحی ویژگی‌های محدود برای یک مجموعهٔ محدود از مولکول‌ها	CD27، CD20، CD43، IgM اما $CD70^-$	۱-۳	نادر	نادر
لنفوسیت‌های T						
لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$	فعال‌کردن سلول‌های B (ایمنی هومورال) فعال‌کردن ماکروفاژها (ایمنی سلولی) تحریک التهاب	هتروداپمرهای $\alpha\beta$ ویژگی‌های متنوع برای کمپلکس‌های پپتید ـ MHC کلاس II	$CD3^+$، $CD4^+$ و $CD8^-$	۳۵-۶۰[c]	۵۰-۶۰	۵۰-۶۰
لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$	کشتن سلول‌های آلوده به باکتری‌های درون سلولی و سلول‌های توموری	هتروداپمرهای $\alpha\beta$ ویژگی‌های متنوع برای کمپلکس‌های پپتید ـ MHC کلاس I	$CD3^+$، $CD4^-$، $CD8^+$	۱۵-۴۰	۱۵-۲۰	۱۰-۱۵
سلول‌های T تنظیمی	عملکرد سایر سلول‌های T و سایر سلول‌های ایمنی را سرکوب می‌کند (تنظیم پاسخ‌های ایمنی، حفظ تحمل به خود)	هتروداپمرهای $\alpha\beta$ اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی و برخی از آنتی‌ژن‌های بیگانه (کمپلکس‌های پپتید ـ MHC کلاس II)	$CD3^+$، $CD4^+$، $CD25^+$ $FOXP3^+$ (شایع‌ترین فنوتیپ می‌باشد، البته فنوتیپ‌های دیگری نیز وجود دارد)	۱-۲	۱۰	۱۰
سلول‌های NKT (Natural killer T cells)	پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو را سرکوب یا فعال می‌کنند	هتروداپمرهای $\alpha\beta$ ویژگی محدود برای کمپلکس‌های گلیکولیپید ـ CD1	CD56، CD16 (پذیرندهٔ Fc برای IgG)، CD3	۵-۳۰	نادر	۱۰

جدول ۴-۲. انواع لنفوسیت‌ها (ادامه)

نوع	اعمال	پذیرندهٔ آنتی‌ژنی و ویژگی	مارکرهای فنوتیپی انتخابی	درصد از کل لنفوسیت‌ها		
				خون	گره لنفی	طحال
لنفوسیت‌های $\gamma\delta$ T	اعمال یاریگر و سایتوتوکسیک (ایمنی ذاتی)	هتروداپمرهای $\gamma\delta$ ویژگی‌های محدود برای آنتی‌ژن‌های پپتیدی و غیرپپتیدی	$CD3^+$، CD4 و CD8 متغیر	نادر	نادر	نادر
Mucosa-associated invariant T cells (MAIT)	اعمال یاریگر و سایتوتوکسیک در روده	هتروداپمرهای $\alpha\beta$ ویژگی محدود برای متابولیت‌های ریبوفلاوینی مشتق از باکتری	$CD3^+$، $CD8^+$ (اکثریت)	۵	نادر	نادر

MHC، کمپلکس سازگاری نسجی اصلی - Ig، ایمونوگلبولین

در این جدول ویژگی‌های اصلی لنفوسیت‌ها در سیستم ایمنی آداپتیو خلاصه شده است. سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK cells) و سایر سلول‌های لنفوئیدی ذاتی که در فصل ۴ بحث خواهد شد، در این جدول آورده نشده است.

a. درصدها تقریبی و براساس اطلاعات به دست آمده از خون محیطی انسان و اندام‌های لنفاوی موش هستند. در کبد تقریباً ۵۰ درصد لنفوسیت‌ها، سلول‌های MAIT هستند.

b. سلول‌های B-1 یک زیررده مجزا در موش می‌باشند، اما مشخص نیست که آیا زیررده مشابه در انسان نیز وجود دارد یا خیر.

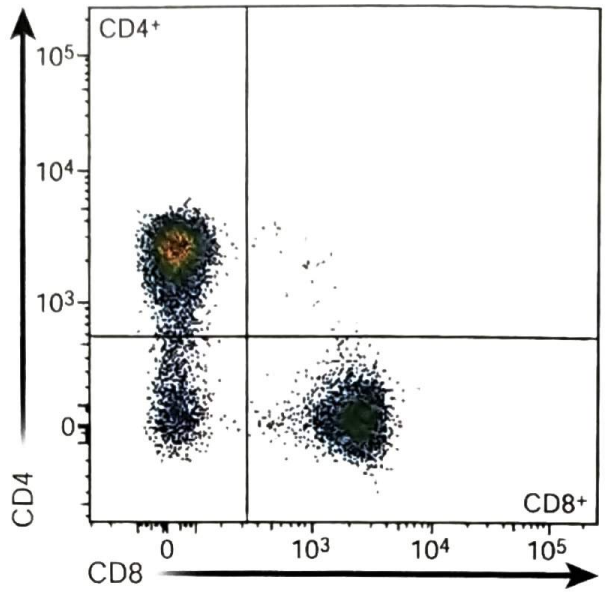
c. در بسیاری موارد نسبت سلول‌های $CD4^+$ $CD8^-$ به سلول‌های $CD4^-$ $CD8^+$ در شرایط پایدار در حدود دو به یک است.

می‌باشند که پذیرندهٔ $\alpha\beta$ را بارز می‌کنند و عملکرد آنها مهار پاسخ‌های ایمنی می‌باشد. به علاوه، سلول‌های NKT (natural killer T cells)، سلول‌های T نامتغیر مرتبط با مخاط (MAIT, mucosa-associated invariant T) و سلول‌های $\gamma\delta$ T سه زیررده سلول‌های T با تعداد کمتر هستند که پذیرنده‌های سلول T را با تنوع محدودتری بارز می‌کنند، مشابه با آنتی‌بادی‌های ساخته شده توسط سلول‌های B-1. عملکردهای این کلاس‌های سلول‌های T و B در فصل‌های بعدی شرح داده خواهند شد.

تکامل لنفوسیت‌ها

لنفوسیت‌ها مانند تمام سلول‌های خونی بعد از تولد از سلول‌های بنیادی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. منشأ لنفوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌تاز (progenitors) مغز استخوان است؛ این یافته برای اولین بار با آزمایش‌هایی که روی مغز استخوان کایمراهای پرتودیده انجام گرفته بود، نشان داده شد. لنفوسیت‌ها و پیش‌سازهای (precursors) آنها، به اشعه حساس هستند و در اثر تاباندن دوزهای بالای اشعه گاما از بین می‌روند. اگر به یک موش اشعه دیده از یک نژاد خالص، سلول‌های مغز استخوان یا تعداد کمی از سلول‌های بنیادی خونساز (hematopoietic stem cells [HSCs]) از نژاد دیگر که قابل افتراق از میزبان می‌باشند، تزریق شود، تمام لنفوسیت‌هایی که بعد از آن در بدن موش گیرنده تکامل پیدا می‌کنند، از سلول‌های مغز استخوان یا HSCs موش دهنده منشأ می‌گیرند. چنین روش‌هایی برای تعیین بلوغ لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌های خونی سودمند هستند.

تمام لنفوسیت‌ها در طی عبور از مراحل پیچیده بلوغ،



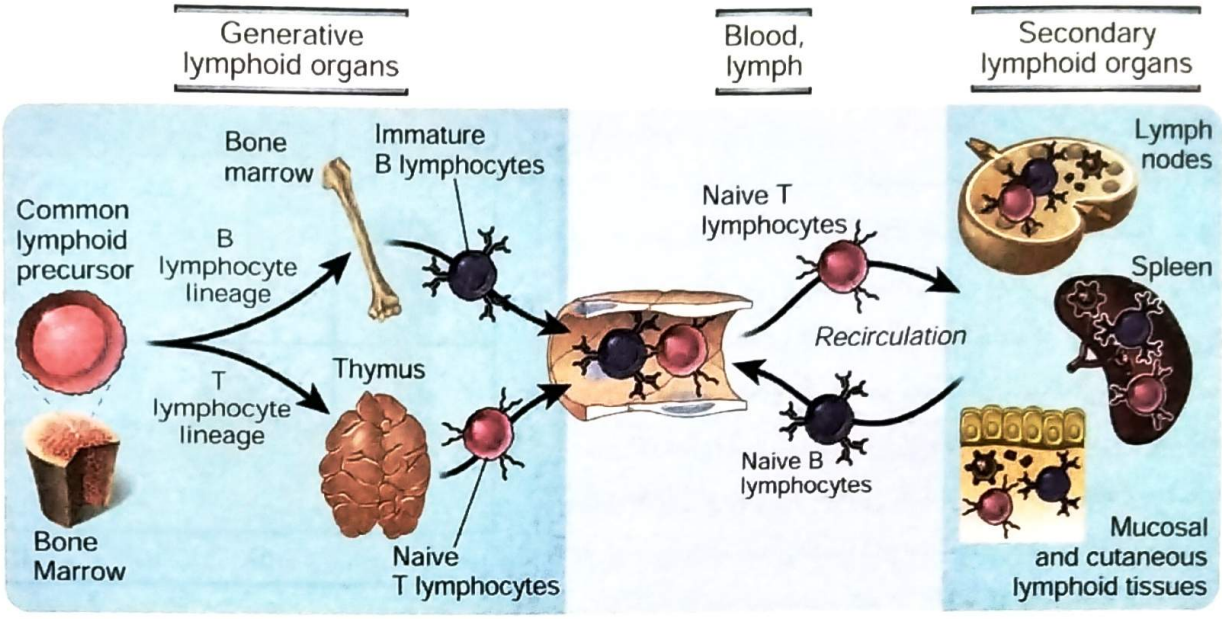
شکل ۷-۲. زیر رده‌های سلول T. نمودار فلوسایتومتری مربوط به لنفوسیت‌های خون انسان که با معرف‌های تشخیص دهندهٔ بیان سطح سلولی CD4 یا CD8 رنگ‌آمیزی شده‌اند، نشان داده شده است. هر نقطه نمایانگر یک سلول منفرد است، و موقعیت هر نقطه درون پلات بیان سلولی CD4 و CD8 را مشخص می‌کند (فلوسایتومتری در Appendix III توضیح داده شده است). اغلب سلول‌های T در خون و اندام‌های لنفاوی یا CD4 و یا CD8 را بیان می‌کنند ولی هر دو را با هم بیان نمی‌کنند، و در افراد سالم نسبت سلول‌های $T\ CD4^+$ به $CD8^+$ تقریباً ۲ به ۱ می‌باشد.

پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را بارز کرده و خصوصیات ظاهری و عملکردی سلول‌های بالغ را به دست می‌آورند (شکل ۸-۲). جایگاه‌های آناتومیکی که مراحل اصلی تکامل لنفوسیت‌ها در آنها رخ می‌دهد اعضای لنفاوی زایا (یا اولیه یا مرکزی) نامیده می‌شوند. این جایگاه‌ها شامل مغز استخوان، محلی که پیش‌سازهای همه لنفوسیت‌ها در آن به وجود می‌آیند و سلول‌های B در آنجا بالغ می‌شوند و همچنین تیموس، محل بلوغ سلول‌های T، می‌باشند. روند بلوغ لنفوسیت‌های B و T را با جزئیات بیشتر در فصل ۸ مورد بحث قرار خواهیم داد.

جمعیت‌های لنفوسیت‌ها که از جنبه سابقه برخورد با آنتی‌ژن مشخص می‌شوند

لنفوسیت‌های بکری که در مغز استخوان یا تیموس بالغ شده‌اند به اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) مهاجرت می‌کنند و در آنجا توسط آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شوند تا تکثیر شوند و به سلول‌های مجری یا خاطره تمایز یابند (شکل ۹-۲ و جدول ۵-۲). سلول‌های T بالغی که از تیموس خارج می‌شوند، **لنفوسیت‌های T بکر (naive)** نامیده می‌شوند. سلول‌های B، اغلب دوره تکاملشان را در مغز استخوان می‌گذرانند، اما مراحل نهایی که منجر به تولید **لنفوسیت‌های B بکر** بالغ می‌شوند، در طحال رخ می‌دهند. لنفوسیت‌های بکر از نظر عملکردی غیرفعال هستند، اما پس از فعال‌شدن توسط آنتی‌ژن، تکثیر می‌شوند و دچار تغییرات قابل توجهی در شکل ظاهری و فعالیت‌های عملکردی می‌گردند. فعال شدن لنفوسیت‌های بکر به دنبال مجموعه‌ای از حوادث پشت سر هم می‌باشد که با ساخت پروتئین‌های جدید مثل پذیرنده‌های سایتوکاینی و سایتوکاین‌ها آغاز می‌شود که این مراحل برای بسیاری تغییرات بعدی ضروری هستند. سلول‌ها سپس تکثیر می‌یابند و در نتیجه اندازه کلون‌های مختص آنتی‌ژن افزایش می‌یابد و این فرآیند به نام **گسترش کلونی** (clonal expansion) نامیده می‌شود. در برخی عفونت‌ها، تعداد سلول‌های T اختصاصی میکروب احتمال دارد تا بیش از ۵۰,۰۰۰ برابر در طول یک هفته افزایش یابد و تعداد سلول‌های B اختصاصی نیز ممکن است تا ۵۰۰۰ برابر افزایش یابد. این گسترش کلونی سریع لنفوسیت‌های اختصاصی میکروب، برای همگام‌ماندن با توانایی میکروب‌ها در همانندسازی سریع لازم است. همزمان با تکثیر، لنفوسیت‌های تحریک‌شده با آنتی‌ژن شروع به تمایز یافتن به **سلول‌های مجری** (effector cells) می‌کنند که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن است. بسیاری از سلول‌های مجری به درون محل‌های بافتی عفونت مهاجرت می‌کنند، و برخی از آنها در اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌مانند. سایر دودمان لنفوسیت‌های T و B تحریک شده با آنتی‌ژن، به **سلول‌های خاطره** (memory cells) با عمر طولانی تمایز می‌یابند و نقش آنها ایجاد پاسخ‌های (ثانویه) سریع و افزایش‌یافته در برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن است. لنفوسیت‌های بکر، مجری و خاطره با معیارهای ظاهری و عملکردی فراوانی مشخص می‌شوند (جدول ۵-۲).

جزئیات فعال‌شدن و تمایز لنفوسیت‌ها، به همراه اعمال هر یک از جمعیت‌ها، در فصل‌های بعدی این کتاب مورد بررسی قرار می‌گیرند. در اینجا ما خصوصیات ظاهری هر



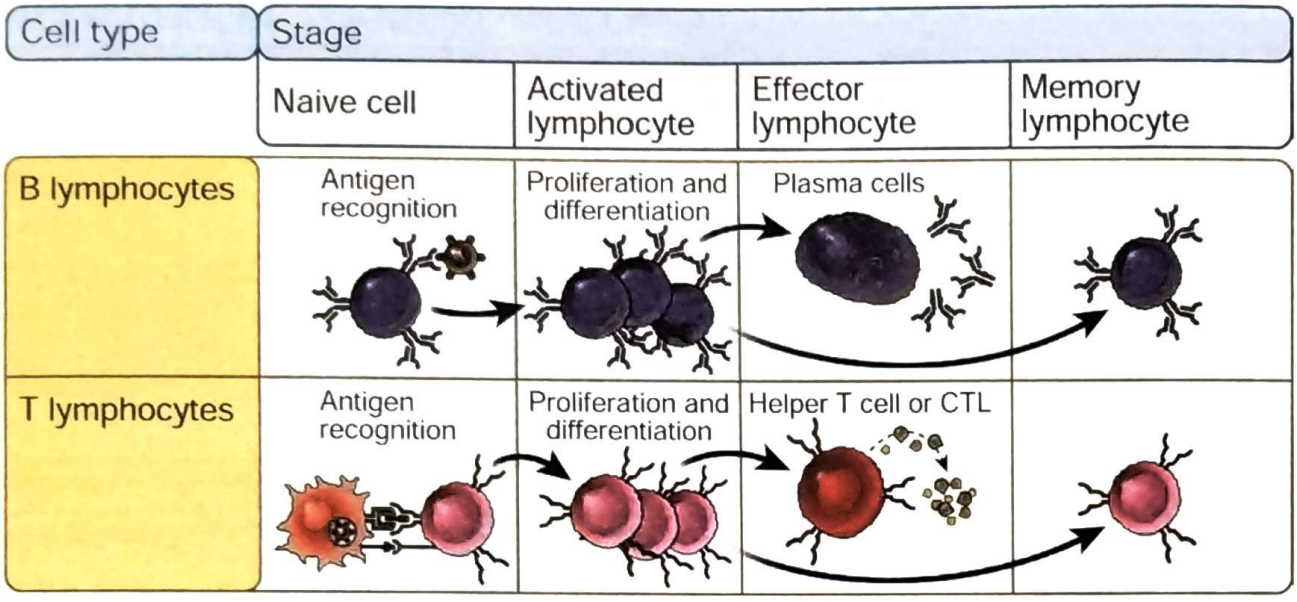
شکل ۸-۲. بلوغ لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌ها از سلول‌های بنیادی مغز استخوان تکامل پیدا می‌کنند، در اندام‌های لنفاوی زایا (مغز استخوان برای سلول‌های B و تیموس برای سلول‌های T) بالغ می‌شوند و سپس از خون به اندام‌های لنفاوی ثانویه (گره‌های لنفی، طحال، بافت‌های لنفاوی مخاطی) گردش می‌نمایند. سلول‌های T کاملاً بالغ تیموس را ترک می‌کنند اما سلول‌های B نابالغ مغز استخوان را ترک می‌نمایند و روند بلوغ خود را در اندام‌های لنفاوی ثانویه تکمیل می‌کنند. لنفوسیت‌های بکر ممکن است به آنتی‌ژن‌های بیگانه در این بافت‌های لنفاوی ثانویه پاسخ بدهند یا توسط عروق لنفاتیک درناژکننده به خون برگردند و مجدداً از طریق سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه گردش نمایند.

جمعیت را به اختصار بیان خواهیم کرد.

لنفوسیت‌های بکر (Naive lymphocytes)

لنفوسیت‌های بکر سلول‌های T یا B بالغ هستند که هیچگاه با آنتی‌ژن بیگانه مواجه نشده‌اند (علت بکر نامیدن به این دلیل است که این سلول‌ها از نظر ایمونولوژی بی‌تجربه هستند). لنفوسیت‌های بکر در گردش خون و اعضای لنفاوی ثانویه یافت می‌شوند. لنفوسیت‌های بکر و خاطره، هر دو لنفوسیت‌های در حال استراحت نامیده می‌شوند، زیرا به صورت فعال تقسیم نمی‌شوند یا اعمال اجرایی انجام نمی‌دهند و قبل از تحریک آنتی‌ژنی در مرحلهٔ استراحت یا مرحلهٔ G0 سیکل سلولی قرار دارند. لنفوسیت‌های بکر (و خاطره) T و B نمی‌توانند به سادگی از روی شکل ظاهری افتراق داده شوند و هر دو زمانی که در اسمیر خون مشاهده می‌شوند، لنفوسیت‌های کوچک نامیده می‌شوند. یک لنفوسیت کوچک، ۸-۱۰μm قطر دارد و یک هسته بزرگ با هتروکروماتین متراکم و یک سیتوپلاسم باریک دارد که حاوی تعداد کمی میتوکندری، ریبوزوم و لیزوزوم است اما اندامک‌های تخصصی قابل مشاهده ندارند (شکل ۱۰-۲). لنفوسیت‌های بکر (و خاطره) برای تأمین نیازهای انرژی پایه خود، غالباً به فسفریلاسیون اکسیداتیو و اکسیداسیون اسیدهای چرب وابسته هستند.

لنفوسیت‌های بکر معمولاً برای ۱ تا ۳ ماه زنده می‌مانند. بقای آنها نیازمند سیگنال‌هایی می‌باشد که توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و سایتوکاین‌ها تولید می‌شوند. برای حفظ ذخیره لنفوسیت‌های بکر در اندام‌های لنفاوی ثانویه، نیاز به بروز پذیرنده آنتی‌ژنی می‌باشد، این موضوع در مطالعات انجام شده روی موش که در آن ژن‌های کدکنندهٔ پذیرنده آنتی‌ژنی سلول‌های B یا T بعد از بلوغ لنفوسیت‌ها حذف شده بودند، ثابت گردید. در این مطالعات لنفوسیت‌های بکر بالغی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی خود را از دست داده بودند، در عرض ۲ یا ۳ هفته از بین می‌رفتند. نشان داده شده است که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B بکر، سیگنال‌های بقاء را حتی در غیاب آنتی‌ژن تولید می‌کنند و لنفوسیت‌های T بکر آنتی‌ژن‌های خودی متعددی را به صورت ضعیف شناسایی می‌کنند، به طوری که سیگنال‌های بقای کافی



شکل ۹-۲. مراحل موجود در زندگی لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌های بکر در اندام‌های لنفاوی ثانویه، در پاسخ به آنتی‌ژن تکثیر می‌شوند و به سلول‌های مجری که عملکرد آنها حذف آنتی‌ژن‌ها می‌باشد، تمایز می‌یابند. سلول‌های مجری ردهٔ لنفوسیت B، پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی (که برخی از آنها عمر طولانی دارند) هستند. سلول‌های مجری ردهٔ لنفوسیت $T\ CD4^+$، سلول‌های T یاریگر تولیدکنندهٔ سایتوکاین، و سلول‌های مجری ردهٔ CD8 (نشان داده نشده است)، لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک می‌باشند. بیشتر سلول‌های T مجری، اندام‌های لنفاوی ثانویه را ترک می‌کنند و به درون بافت‌های آلوده مهاجرت می‌کنند. برخی از سلول‌های T یاریگر در اندام‌های لنفاوی ثانویه باقی می‌مانند و در آنجا به سلول‌های B در ایجاد پاسخ‌های آنتی‌بادی کمک می‌کنند. سایر اخلاف لنفوسیت‌های تحریک شده با آنتی‌ژن، به سلول‌های خاطره با طول عمر طولانی تمایز می‌یابند، که در اندام‌های لنفاوی ثانویه و بافت‌های غیرلنفاوی ساکن می‌شوند. ویژگی‌های لنفوسیت‌های بکر، مجری و خاطره‌ای را در جدول ۵-۲ ببینید.

القاء شود بدون آن که سیگنال‌های قوی‌تر که برای شروع تکثیر و تمایز به سلول‌های مجری لازم است، ایجاد گردند.

سایتوکاین‌ها نیز برای بقاء لنفوسیت‌های بکر ضروری هستند و سلول‌های T و B بکر پذیرنده‌هایی برای این سایتوکاین‌ها بارز می‌کنند. مهمترین سایتوکاین‌ها در بین آنها IL-7 می‌باشد که موجب بقا و پیش‌برد چرخه سلولی به میزان کم در لنفوسیت‌های T بکر می‌گردد؛ سایتوکاین مهم دیگر فاکتور فعال‌کننده سلول B (B cell-activating factor [BAFF]) سایتوکاینی متعلق به خانوادهٔ فاکتور نکروز دهندهٔ تومور (TNF) است که برای بقای سلول B بکر لازم است.

در حالت پایدار، یا هومئوستاز، تعداد لنفوسیت‌های بکر نسبتاً ثابت باقی می‌ماند، زیرا بین مرگ خودبه‌خودی این‌سلول‌ها و تولید سلول‌های جدید در اندام‌های لنفاوی زایا تعادل وجود دارد. از دست‌دادن لنفوسیت‌ها منجر به تکثیر جبرانی لنفوسیت‌های باقی مانده و افزایش برون‌ده اندام‌های اولیه می‌گردد. این پاسخ سیستم ایمنی برای دوباره برقرار کردن تعداد نرمال کل لنفوسیت‌ها، تکثیر هومئوستاتیک (homeostatic proliferation) نامیده می‌شود. چنانچه لنفوسیت‌های بکر به میزبان فاقد لنفوسیت (لنفوپنیک) منتقل شوند، لنفوسیت‌های منتقل شده شروع به تکثیر و افزایش در تعداد می‌نمایند تا زمانی که تعداد آنها حدوداً به اندازهٔ تعداد لنفوسیت‌ها در حیوانات طبیعی شود. به نظر می‌رسد تکثیر هومئوستاتیک به وسیلهٔ سیگنال‌های مشابه با سیگنال‌های لازم برای حفظ لنفوسیت‌های بکر، (برای مثال شناسایی ضعیف برخی از آنتی‌ژن‌های خودی توسط سلول‌های T یا سیگنالینگ خودبه‌خودی پذیرنده سلول B در سلول‌های B و سایتوکاین‌ها به ویژه IL7) ایجاد می‌شود. از این پدیده در پروتکل‌های سلول T درمانی برای مثال در درمان برخی از لوکمی‌ها، در بالین استفاده می‌شود. سلول‌های T انتقال یافته حداکثر تکثیر را در شرایطی که تعداد سلول‌های T میزبان کاهش یابد، روندی که تخلیه لنفوسیتی (lymphodepletion) نامیده می‌شود، پیدا می‌کنند (فصل ۱۸

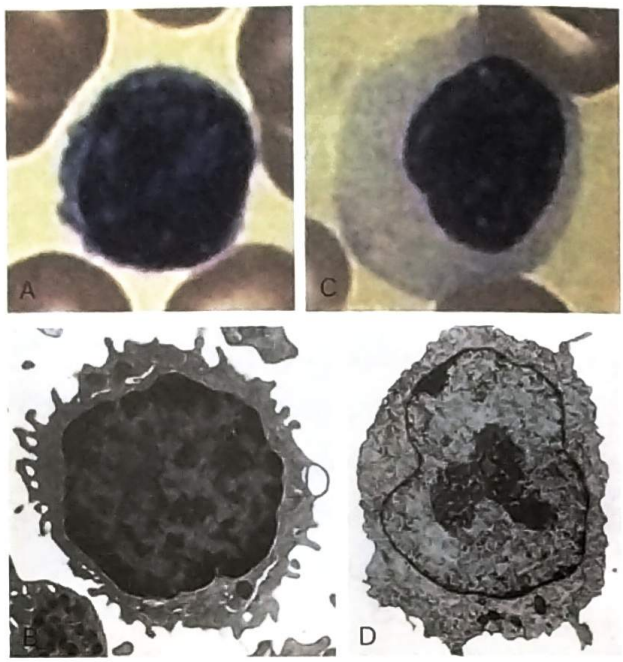
جدول ۵-۲. ویژگی‌های لنفوسیتهای بکر، مجری و خاطره‌ای

	بکر	فعال‌شده یا مجری	خاطره‌ای
لنفوسیت‌های T			
مهاجرت	ترجیحاً به اعضای لنفاوی ثانویه	ترجیحاً به بافت‌های ملتهب	ترجیحاً به بافت‌های ملتهب و بافت‌های مخاطی
فراوانی سلول‌های پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن خاص	خیلی کم	زیاد	کم
اعمال اجرایی	ندارد	ترشح سایتوکاین، فعالیت سایتوتوکسیک	ندارد
سیکل سلولی	ندارد	دارد	+/−
بروز پروتئین سطحی			
IL-2R (CD25)	کم	زیاد	کم
سلکتین ـ L (CD62L)	زیاد	کم	متغیر
IL-7R (CD127)	نسبتاً زیاد	کم	زیاد
مولکول‌های چسبان: اینتگرین‌ها، CD44	کم	زیاد	زیاد
پذیرنده کموکاینی: CCR7	زیاد	کم	متغیر
ایزوفرم اصلی CD45 (فقط در انسان)	CD45RA	CD45RO	CD45RO، متغیر
مورفولوژی	کوچک، سیتوپلاسم ناچیز	بزرگ، سیتوپلاسم زیاد	کوچک
لنفوسیت‌های B			
ایمونوگلبولین (Ig) تولید شده	IgM و IgD غشایی	اغلب IgG، IgA، IgE ترشحی	IgG، IgA، IgE غشایی
میل پیوندی (affinity) ایمونوگلبولین	نسبتاً کم	در طول پاسخ ایمنی افزایش می‌یابد	نسبتاً زیاد
عملکرد اجرایی	ندارد	ترشح آنتی‌بادی	ندارد
مورفولوژی	کوچک، سیتوپلاسم ناچیز	بزرگ، سیتوپلاسم زیاد، پلاسماسل	کوچک
بروز پروتئین سطحی			
پذیرنده کموکاینی: CXCR5	زیاد	کم	؟
CD27	کم	زیاد	زیاد

را ببینید).

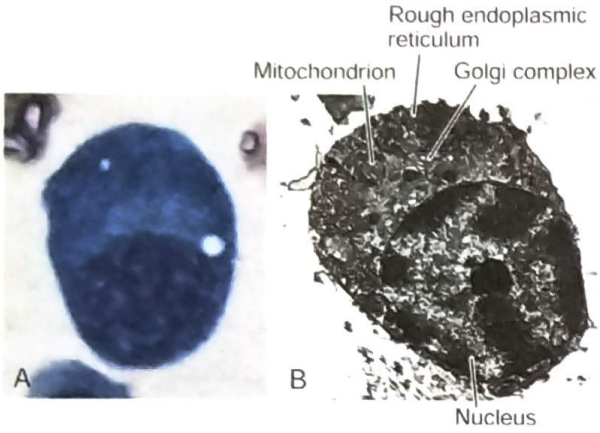
لنفوسیت‌های مجری (Effector Lymphocytes)
لنفوسیت‌های بکر در پاسخ به تحریک توسط آنتی‌ژن و دیگر سیگنال‌ها، قبل از تقسیم‌شدن وارد مرحلهٔ G1 از سیکل سلولی می‌شوند. لنفوسیت‌های فعال شده بزرگ‌تر هستند (۱۰ تا ۱۲μm قطر)، اندامک‌ها و سیتوپلاسم بیشتری دارند و مقدار RNA سیتوپلاسمی آنها افزایش یافته است و لنفوسیت‌های بزرگ یا لنفوبلاست نامیده می‌شوند (فصل ۱۰-۲ را ببینید). این تغییرات به انرژی و سوبسترای بیشتر برای فعالیت‌های بیوسنتزی نیاز دارند. لنفوسیت‌های تازه فعال شده برای تأمین انرژی از گلیکولیز هوازی و برای تولید متابولیت‌های حد واسطی که برای ساختن پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک جدید لازم می‌باشد، از چرخهٔ تری‌کربوکسیلیک اسید استفاده می‌کنند.

برخی از این لنفوسیت‌های فعال شده به لنفوسیت‌های



شکل ۱۰-۲. مورفولوژی لنفوسیت‌ها. A. میکروگراف نوری یک لنفوسیت در اسمیر خون محیطی؛ **B.** میکروگراف الکترونی یک لنفوسیت کوچک؛ **C.** میکروگراف نوری یک لنفوسیت بزرگ (لنفوبلاست)؛ **D.** میکروگراف الکترونی یک لنفوسیت بزرگ (لنفوبلاست).

مجری تمایز می‌یابند که توانایی تولید مولکول‌هایی را دارند که حذف‌کننده آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌باشند؛ لنفوسیت‌های T مجری شامل سلول‌های T یاریگر ($CD4^+$) و CTLهای $CD8^+$ و لنفوسیت‌های B مجری ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی، غالباً پلاسمابلاست و پلاسماسل، هستند. سلول‌های T یاریگر از طریق مولکول‌های سطحی مثل لیگاند CD40 (CD154)، که به CD40 سطح سلول‌های دیگر متصل می‌شود، و سایتوکاین‌های ترشحی که به پذیرنده‌های روی سلول‌ها متصل می‌شوند، لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و DCها را فعال می‌کنند. CTL ها دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی حاوی پروتئین‌هایی هستند که زمانی که آزاد می‌شوند، سلول‌های آلوده به ویروس یا سلول‌های توموری را که توسط CTL ها شناسایی شده‌اند، از بین می‌برند. سلول‌های T مجری $CD4^+$ و $CD8^+$ معمولاً پروتئین‌های سطحی را بارز می‌کنند که نشانگر فعال‌شدن اخیر آنهاست و شامل CD25 (یک جزء از پذیرندهٔ مربوط به فاکتور رشد سلول T، IL-2) و الگوهای تغییر یافته مولکول‌هایی است که



شکل ۱۱-۲. مورفولوژی پلاسماسل‌ها. A. میکروگراف نوری یک پلاسماسل در بافت **B.** میکروگراف الکترونی یک پلاسماسل

باعث مهاجرت می‌شوند (سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و پذیرنده‌های کموکاینی، در فصل ۳ اشاره می‌شود). اکثر لنفوسیت‌های T مجری تمایز یافته از اندام‌های لنفاوی ثانویه یعنی محل تولید خود، به درون جایگاه‌های بافتی عفونت مهاجرت می‌کنند و طول عمر کوتاهی دارند.

بسیاری از سلول‌های B ترشح‌کننده آنتی‌بادی در برش‌های بافتی رنگ‌آمیزی شده، از نظرمورفولوژی به عنوان **پلاسماسل** قابل شناسایی هستند. آنها هسته مشخص دارند- که در خارج از مرکز سلول قرار گرفته است، کروماتین درون آن در پیرامون غشای هسته توزیع شده و منظره‌ای شبیه چرخ گاری را ایجاد کرده است- سیتوپلاسم فراوان حاوی رتیکولوم اندوپلاسمیک خشن و متراکم دارند که محل ساخت آنتی‌بادی‌ها (و سایر پروتئین‌های غشایی و مترشحه) است و دارای دستگاه گلژی اطراف هسته‌ای مشخصی می‌باشند که مولکول‌های آنتی‌بادی در آنجا دچار تغییرات پس از ترجمه شده و به شکل نهایی خود در می‌آیند و برای ترشح بسته‌بندی می‌شوند (شکل ۱۱-۲). تخمین زده می‌شود که نیمی یا بیشتر RNAهای پیامبر در این سلول‌ها برای کدکردن پروتئین‌های آنتی‌بادی است و یک پلاسماسل منفرد می‌تواند هزاران مولکول آنتی‌بادی را در هر ثانیه ترشح کند. پلاسماسل‌ها در اندام‌های لنفاوی و مکان‌های عفونت تکامل می‌یابند و برخی از آنها به مغز استخوان یا بافت‌های مخاطی مهاجرت می‌کنند و ممکن است در آنجا برای مدت‌های طولانی پس از القای پاسخ ایمنی و حتی حذف

آنتی‌ژن زنده بمانند و آنتی‌بادی ترشح کنند. **پلاسمابلاست‌ها** سلول‌های ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی با ویژگی‌های پلاسماسل‌ها هستند؛ اما با این تفاوت که آنها قادر به تکثیر هستند، در جریان خون یافت می‌شوند و از طریق بیان CD19 و بیان پایین مارکر معمول سلول B یعنی CD20 در مقایسه با سلول‌های B بکر و خاطره شناسایی می‌شوند. حدود یک هفته پس از یک عفونت، تعداد زیادی از پلاسمابلاست‌ها در گردش خون قابل شناسایی هستند، که آنتی‌بادی‌های IgM، IgG یا IgA ترشح می‌کنند، این پلاسمابلاست‌ها از سلول‌های B بکر و خاطره‌ای که اخیراً در اندام‌های لنفاوی ثانویه فعال شده‌اند، منشأ گرفته‌اند. برخی از این پلاسمابلاست‌های در گردش احتمالاً در حال انتقال از اندام‌های لنفاوی ثانویه به مغز استخوان و بافت‌های مخاطی می‌باشند، که در این مکان‌ها به عنوان پلاسماسل‌های با عمر طولانی باقی می‌مانند.

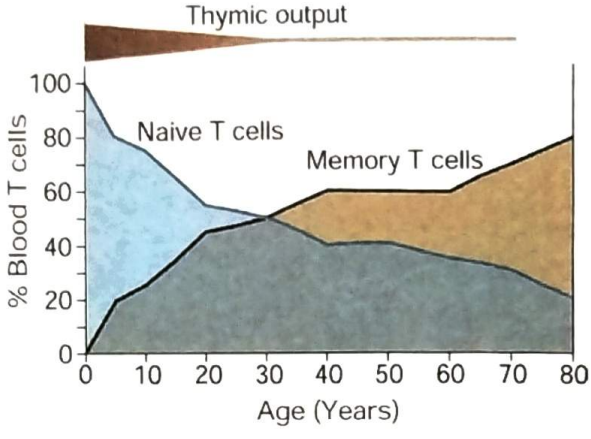
لنفوسیت‌های خاطره‌ای (Memory Lymphocytes) سلول‌های خاطره‌ای در طی عفونت‌ها تولید می‌شوند اما ممکن است بدون نیاز به تحریک، در حالت خاموش از لحاظ عملکردی یا با چرخهٔ آهسته برای ماه‌ها یا سال‌ها پس از حذف میکروب زنده بمانند. برخی از سلول‌های خاطره همانند سلول‌های T بکر، بین خون و بافت‌های لنفاوی گردش می‌کنند و بقیهٔ آنها بدون واردشدن به جریان خون به مدت طولانی، درون بافت‌های غیرلنفاوی می‌مانند. لنفوسیت‌های خاطره با بروز پروتئین‌های سطحی می‌توانند از لنفوسیت‌های مجری اخیراً فعال شده و بکر متمایز شوند؛ اگرچه هنوز هم روشن نیست که کدام یک از این پروتئین‌های سطحی مارکرهای قطعی جمعیت سلول‌های خاطره است (جدول ۵-۲ را ببینید). سلول‌های T خاطره‌ای، همانند سلول‌های T بکر اما نه سلول‌های T مجری، میزان زیادی از پذیرنده‌های IL-7 را بارز می‌کنند. سلول‌های T خاطره‌ای همچنین مولکول‌هایی را بارز می‌کنند که مهاجرت آنها را به درون و خارج از اندام‌های لنفاوی یا جایگاه‌های بافتی عفونت، تنظیم می‌کنند و این بسته به زیرده متفاوت است. (فصل ۳ را ببینید). در انسان بسیاری از سلول‌های T بکر یک ایزوفرم ۲۰۰کیلودالتونی از یک مولکول سطحی سلول به نام CD45 را بر سطح خود دارند که دارای قطعه‌ای است که به وسیلهٔ اگزونی به نام اگزون A کد می‌شود، و به همین جهت CD45RA (restricted A) نامیده می‌شود. برعکس، بیشتر سلول‌های T فعال‌شده و خاطره‌ای، ایزوفورم ۱۸۰کیلودالتونی از CD45 را که در آن اگزون A در اثر برش و وصل مجددRNA حذف شده است (spliced out)، بر سطح خود دارند؛ این ایزوفورم به نام CD45RO نامیده می‌شود. در هر حال، این روش تشخیص سلول‌های T بکر از خاطره، حالت مطلق ندارد و تبدیل جمعیت‌های $CD45RA^+$ و $CD45RO^+$ به همدیگر ثابت شده است.

به دلیل این که افراد به طور مداوم با آنتی‌ژن‌های بیگانه مثل میکروب‌های محیطی مواجه می‌شوند، فراوانی سلول‌های خاطره‌ای با سن افزایش می‌یابد. سلول‌های T خاطره در یک نوزاد کمتر از ۵٪ و در یک فرد بالغ ۵۰٪ یا بیشتر از سلول‌های T خون محیطی را تشکیل می‌دهند (شکل ۱۲-۲). با افزایش سن افراد، تجمع تدریجی سلول‌های خاطره‌ای، کاهش برون‌ده سلول‌های T بکر جدید را که به علت تحلیل تیموس پس از بلوغ رخ می‌دهد (بعداً شرح داده خواهد شد)، جبران می‌کند.

لنفوسیت‌های B خاطره‌ای احتمالا کلاس‌های خاص (ایزوتایپ‌های)ایمونوگلبولین‌های غشایی مثل IgG، IgE یا IgA را در نتیجهٔ ایزوتایپ سوئیچینگ بارز می‌کنند، در حالی که سلول‌های B بکر تنها IgM و IgD را بارز می‌کنند (فصل ۵ و ۱۲ را ببینید). در انسان، بروز CD27 یک مارکر برای سلول‌های B خاطره‌ای است.

سلولهای خاطره‌ای از بسیاری جهات ناهمگون هستند و شامل زیررده‌هایی هستند که با یکدیگر به خصوص از لحاظ مکان استقرار و خصوصیات مهاجرتی متفاوت می‌باشند. سلول‌های خاطره‌ای T و B به ترتیب در فصل ۹ و ۱۲ بیشتر بحث خواهند شد.

ویژگی‌های متمایزکننده لنفوسیت‌های بکر، مجری و خاطره‌ای بیانگر برنامه‌های متنوع بیان ژنی است که به وسیلهٔ فاکتورهای نسخه‌برداری و تغییرات پایدار اپی‌ژنتیک از جمله استیلاسیون و متیلاسیون هیستون و تغییرشکل کروماتینی تنظیم می‌گردد. برای نمونه، یک فاکتور نسخه‌برداری با نام فاکتور شبیه کروپل (Kruppel-like factor 2, KLF-2) جهت حفظ فنوتیپ سلول T بکر ضروری است. فنوتیپ انواع متفاوت سلول‌های $CD4^+$ T مجری،



شکل ۱۲-۲. تغییر نسبت سلول‌های T بکر و خاطره با سن. نسبت سلول‌های T بکر و خاطره براساس اطلاعات به دست آمده از افراد سالم مختلف نشان داده شده است. برآورد خروجی تیموسی (Thymic output) به صورت تقریبی است.

تحت عناوین سلول‌های Th1، Th2 و Th17 به ترتیب وابسته به فاکتورهای نسخه‌برداری T-BET، GATA-3 و RORγT و همچنین تغییرات اپی‌ژنتیک در جایگاه ژن سایتوکاین‌ها می‌باشد (فصل ۱۰ را نگاه کنید). فاکتورهای نسخه‌برداری دیگری به منظور حفظ فنوتیپ سلول‌های T و B خاطره‌ای مورد نیاز است. درک ما از شاخص‌های مولکولی فنوتیپ لنفوسیت‌ها، هنوز ناکامل و در حال توسعه می‌باشد.

سلول‌های کشندهٔ طبیعی و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی ترشح کنندهٔ سایتوکاین (Cytokine-secreting Innate lymphoid cells)

سیستم ایمنی ذاتی شامل چندین زیرگروه از سلول‌های مشتق شده از مغز استخوان و مرتبط از نظر تکاملی، با مورفولوژی لنفوئیدی و عملکرد اجرایی مشابه با سلول‌های T هستند، با این تفاوت که فاقد پذیرنده آنتی‌ژنی سلول‌های T می‌باشند. عملکرد اصلی این سلول‌ها، فراهم آوردن دفاع اولیه بر علیه پاتوژن‌های عفونی، شناسایی سلول‌های آسیب دیده و تحت استرس در میزبان و کمک به حذف این سلول‌ها، و اثرگذاری بر روی ماهیت پاسخ ایمنی آداپتیو متعاقب آن می‌باشد. سلول‌های ***کشندهٔ طبیعی*** (NK) فعالیت سایتوتوکسیک مشابه CTLهای $CD8^+$ دارند. آنها در خون گردش می‌کنند و در بافت‌های لنفاوی مختلف حضور دارند. ***سلول‌های لنفوئیدی ذاتی*** (ILC) سایتوکاین‌های مشابه با سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ ترشح می‌کنند. این **ILCها** براساس سایتوکاین‌هایی که ترشح می‌کنند، به سه زیرگروه اصلی طبقه‌بندی می‌شوند، مشابه با سه زیرگروه سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ که براساس سایتوکاین‌هایشان مشخص می‌شوند (در فصل ۱۰ شرح داده شده‌اند). ILCها به ندرت در خون هستند و غالباً در بافت‌ها به خصوص در بافت‌های مخاطی نظیر ریه و روده‌ها حضور دارند. پیشتاز لنفوئیدی مشترک در مغز استخوان که لنفوسیت‌های B و T را ایجاد می‌کند، یک پیش‌ساز مشترک برای هر دو سلول‌های NK و ILCهای ترشح کنندهٔ سایتوکاین نیز ایجاد می‌کند، و هر دو سلول‌های NK و ILCها در بیان چندین مارکر اختصاصی رده و فاکتورهای نسخه‌برداری مشترک هستند. سلول‌های القاگر بافت لنفوئیدی، یک نوع از ILCهایی هستند که سایتوکاین‌های لنفوتوکسین و TNF را تولید کرده، و برای تشکیل بافت‌های لنفوئیدی ثانویه سازمان یافته ضروری هستند. این موضوع بعداً در این فصل شرح داده می‌شود. سلول‌های NK و ILCها با جزئیات بیشتر در فصل ۴ شرح داده شده‌اند.

آناتومی و اعمال بافت‌های لنفاوی

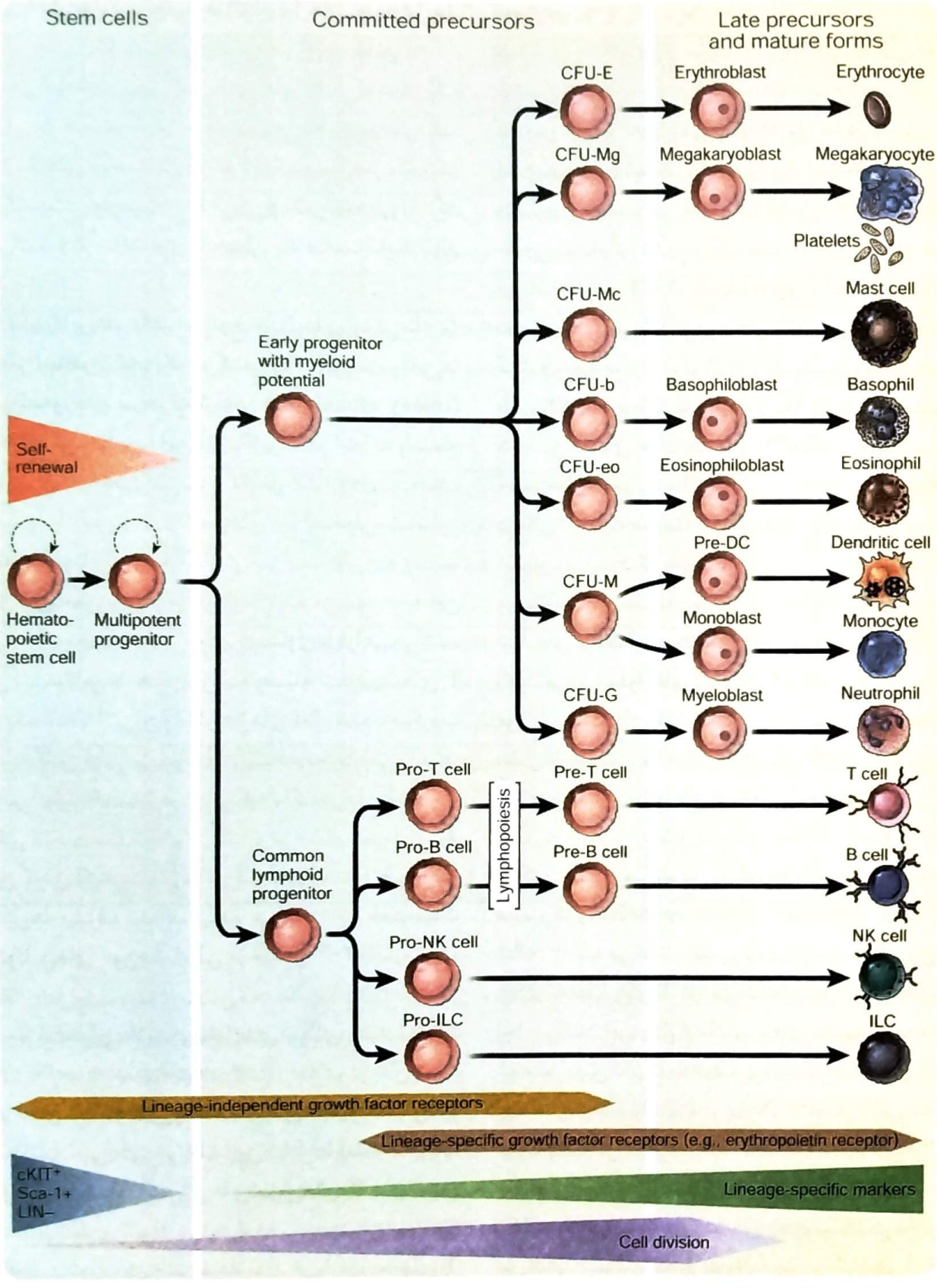
اعضای لنفاوی اولیه (primary lymphoid organs) که اعضای لنفاوی زایا یا مرکزی نیز نامیده می‌شوند، شامل مغز استخوان و تیموس می‌باشند و جایگاه‌هایی هستند که لنفوسیت‌ها برای نخستین بار پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را در آنجا بارز می‌کنند و از نظر فنوتیپی و عملکردی بالغ می‌شوند؛ (به شکل ۸-۲ نگاه کنید). لنفوسیت‌های B قسمتی از بلوغشان در مغز استخوان انجام می‌شود، وارد گردش خون می‌شوند، به طحال مهاجرت می‌کنند که در آنجا بلوغشان را کامل می‌کنند و سپس در اعضای لنفاوی ثانویه ساکن می‌شوند. لنفوسیت‌های T در تیموس بالغ می‌شوند و سپس وارد گردش خون می‌شوند و به اعضای لنفاوی ثانویه مهاجرت می‌کنند. دو عملکرد مشترک و مهم اعضای زایا عبارتند از: فراهم‌سازی فاکتورهای رشد و سیگنال‌های مولکولی دیگر مورد نیاز برای بلوغ لنفوسیت‌ها و عرضه آنتی‌ژن‌های خودی برای گزینش لنفوسیت‌های در حال بلوغ (فصل ۸ را ببینید).

اعضای لنفاوی ثانویه (یا محیطی) که شامل گره‌های لنفی، طحال و اجزای سیستم ایمنی مخاطی می‌باشند، جایگاه آغاز و تکامل پاسخ‌های لنفوسیتی به آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌باشند (شکل ۸-۲ را ببینید). این اعضاء از لحاظ آناتومیکی به گونه‌ای سازمان یافته‌اند که برهمکنش‌های سلولی ضروری برای آغاز پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به نحو مطلوبی صورت گیرند. لنفوسیت‌ها و APCها در نواحی ویژه‌ای مستقر شده و متراکم می‌شوند که آنتی‌ژن‌های بیگانه نیز به همان‌جا منتقل شده و متمرکز می‌شوند. این (سازمان‌یابی آناتومیکی) تضمین می‌کند که آنتی‌ژن‌ها و لنفوسیت‌های بکر اختصاصی آنتی‌ژن گردهم آیند تا بتوانند پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را آغاز نمایند. آناتومی اعضای لنفاوی همچنین سلول‌های T و سلول‌های B را قادر می‌سازد تا بعد از این که آنها توسط آنتی‌ژن‌ها فعال شدند، با یکدیگر میان‌کنش داشته باشند. همان‌طور که در فصل ۳ بحث خواهد شد، بسیاری از لنفوسیت‌ها به طور دائم در حال گردش مجدد هستند و بین گردش خون، اعضای لنفاوی ثانویه و بافت‌ها مبادله می‌شوند.

مغز استخوان

مغز استخوان، محل تولید سلول‌های خونی در گردش نظیر گلبول‌های قرمز خون، گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها و نیز محل بلوغ سلول B می‌باشد. در طول تکامل جنینی، تولید سلول‌های خونی یا **خونسازی** (hematopoiesis) (شکل ۱۳-۲) در مراحل اولیه در جزایر خونی کیسه زرده (yolk sac) و مزانشیم پارا ـ آئورتیک (para-aortic) و در مراحل بعدی بین ماه‌های سوم و چهارم بارداری در کبد و نهایتاً در مغز استخوان انجام می‌گیرد. در زمان تولد، خون‌سازی در استخوان‌های سراسر اسکلت اما سپس به طور فزاینده‌ای به مغز استخوان‌های پهن محدود می‌گردد؛ به طوری که در دوره بلوغ، خونسازی بیشتر در استخوان‌های جناغ سینه، مهره‌ها، لگن خاصره و دنده‌ها انجام می‌گیرد. مغز قرمز که در این استخوان‌ها وجود دارد دارای یک چارچوب شبکه‌ای اسفنج‌مانند می‌باشد که در بین تیغه‌های بلند استخوانی قرار گرفته است. فضاهای موجود در این چارچوب حاوی شبکه‌ای از سینوزوئیدهای پرشده از خون می‌باشد که به وسیلهٔ سلول‌های اندوتلیال متصل شده به غشاء پایه ناپیوسته پوشیده شده است. در فضای خارج سینوزوئیدها دسته‌هایی از پیش‌سازهای سلول‌های خونی، که در مراحل مختلف تکامل می‌باشند و همچنین سلول‌های چربی حضور دارند. پیش‌سازهای سلول‌های خونی بلوغ می‌یابند و سپس از طریق غشاء پایه سینوزوئیدی و عبور از بین سلول‌های اندوتلیال مهاجرت می‌کنند تا وارد گردش عروقی شوند. هنگامی که مغز استخوان آسیب ببیند یا هنگامی که نیاز فوق‌العاده به تولید سلول‌های خونی جدید باشد، کبد و طحال به عنوان محل‌های خونسازی خارج از مغز استخوان (extramedullary) به کار گرفته می‌شوند.

گلبول‌های قرمز خون، گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، DCها، ماست‌سل‌ها، پلاکت‌ها، لنفوسیت‌های B و T و ILCها همگی از یک سلول بنیادی مشترک خون‌ساز (HSC) در مغز استخوان منشأ می‌گیرند (شکل ۱۳-۲ را ببینید). HSCها، سلول‌هایی چند استعدادی (multipotent) می‌باشند، به این مفهوم که یک سلول HSC قادر است همهٔ انواع سلول‌های خونی بالغ را تولید نماید. همچنین سلول‌های HSC دارای خاصیت خود تجدیدشوندگی (self-renewing) هستند زیرا هر زمان که آنها تقسیم می‌شوند حداقل یک سلول دختری، خصوصیات یک سلول بنیادی را حفظ می‌کند، و دیگری می‌تواند در یک ردهٔ خاص تمایز یابد (تقسیم نامتقارن، asymmetric division). سلول‌های HSC با واسطهٔ حضور مارکرهای سطحی مثل پروتئین CD34 و C-KIT و غیاب مارکرهای اختصاصی رده که در سلول‌های بالغ بیان می‌شوند، شناسایی می‌گردند. سلول‌های HSC در تورفتگی‌های (niches) آناتومیک تخصص یافته‌ای (قابل مشاهده با میکروسکوپ) در مغز استخوان نگه‌داری می‌شوند. در این مناطق سلول‌های استرومائی غیرخون‌ساز سیگنال‌های وابسته به تماس و فاکتورهای رشد مورد نیاز برای گردش مداوم HSCها را فراهم می‌کنند. پیش‌تاز مشترک میلوئیدی- لنفوئیدی (myeloid-lymphoid progenitor)، منشأ برخی سلول‌های میلوئیدی و پیش‌سازهای متعهد رده‌های سلول T، سلول B و NK/ILC می‌باشد. پیش‌تازهای مشترک میلوئید ـ مگاکاریوسیت ـ اریتروئید، به پیش‌سازهای متعهد اریتروئیدی، مگاکاریوسیتی، گرانولوسیتی ومونوسیتی تبدیل می‌شوند که هر کدام به ترتیب گلبول‌های قرمز بالغ خون، پلاکت‌ها،



شکل ۱۳-۲. خون‌سازی. تکامل رده‌های اصلی سلول‌های خونی در این درخت خون‌سازی به تصویر در آمده است. سایتوکاین‌های اصلی پیش‌برندهٔ بلوغ رده‌های متفاوت در جدول ۷-۲ توضیح داده شده است. تکامل لنفوسیت‌ها، بعداً در این فصل و در فصل ۸ شرح داده می‌شود.

CFU, colony forming unit; CFU-MC, CFU mast cell; CFU-b, CFU B cell; CFU-eo, CFU eosinophil; CFU-G, CFU granulocytes; CFU-M, CFU macrophages; DC, dendritic cell; ILCs, innate lymphoid cells; NK, natural killer.

خون، پلاکت‌ها، گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها) و مونوسیت‌ها را به وجود می‌آورند. همان‌طور که پیش‌تر شرح داده شد، اکثر سلول‌های دندریتیک از یک پیش‌ساز مشترک با مونوسیت‌ها به وجود می‌آیند. پیش‌تازهای ماست‌سل نابالغ از یک پیش‌ساز مشترک گرانولوسیت-مونوسیت منشأ می‌گیرند، مغز استخوان را ترک می‌کنند، و در بافت‌های محیطی به ماست‌سل‌ها بالغ می‌شوند.

سایتوکاین‌ها، تکثیر و بلوغ سلول‌های پیش‌ساز را در مغز استخوان تحریک می‌کنند. بیشتر این سایتوکاین‌ها را **فاکتورهای محرک کلونی (colony stimulating factor)** می‌نامند زیرا این سایتوکاین‌ها در ابتدا به واسطه توانایی آنها در تحریک رشد و تکامل کلونی‌های مختلف لکوسیتی یا اریتروئیدی از سلول‌های مغز استخوان، شناسائی شدند. سایتوکاین‌های خونساز در مغز استخوان به وسیلهٔ سلول‌های استرومایی و ماکروفاژها تولید می‌شوند و به این ترتیب یک محیط موضعی برای خونسازی را فراهم می‌کنند. این سایتوکاین‌ها، همچنین به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T تحریک شده با آنتی‌ژن و ماکروفاژهای فعال شده با میکروب یا سایتوکاین تولید می‌شوند و در نتیجه مکانیسمی را برای افزایش تولید لکوسیت در زمانی که واکنش‌های ایمنی و التهابی لازم هستند فراهم می‌کنند و نیز مکانیسمی برای باز تأمین کردن لکوسیت‌ها زمانی که لکوسیت‌ها طی این واکنش‌ها، مصرف شده‌اند، فراهم می‌کنند. نام و خصوصیات سایتوکاین‌های خون‌ساز اصلی در جدول ۶-۲ اشاره شده است.

مغز استخوان علاوه بر سلول‌های بنیادی خود تجدید شونده (self-renewing stem cells) و اخلاف در حال تمایز آنها، حاوی تعداد زیادی پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد و ترشح‌کننده آنتی‌بادی می‌باشد. این سلول‌ها بعد از تحریک سلول‌های B توسط آنتی‌ژن‌ها و سلول‌های T یاریگر، در بافت‌های لنفاوی ثانویه تولید شده‌اند و سپس به مغز استخوان مهاجرت کرده‌اند. به علاوه، برخی لنفوسیت‌های T خاطره با عمر طولانی نیز به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند و ممکن است در آنجا ساکن شوند.

تیموس

تیموس، جایگاه بلوغ سلول T می‌باشد. تیموس عضوی متشکل از دو لوب قرار گرفته در مدیاستینوم قدامی می‌باشد که پس از بلوغ تحلیل می‌رود به طوری که در بالغین قابل تشخیص نمی‌باشد. هر لوب به وسیلهٔ تیغه‌های فیبری به چند لوبول تقسیم می‌شود و هر لوبول دارای یک بخش خارجی به نام کورتکس و یک بخش درونی به نام مدولا می‌باشد (شکل ۱۴-۲). ناحیهٔ قشری (کورتکس) شامل مجموعه متراکمی از لنفوسیت‌های T مشتق از مغز استخوان است و ناحیهٔ مرکزی (مدولا) که رنگ‌پذیری کمتری دارد، به طور پراکنده توسط لنفوسیت‌ها اشغال شده است. مدولا همچنین محتوی ماکروفاژها و DCها می‌باشد. در تمام قسمت‌های تیموس، سلول‌های اپی‌تلیال، که سیتوپلاسم فراوانی دارند، به صورت پراکنده وجود دارند. بخش اپی‌تلیال تیموس، از فرورفتگی‌های (invagination) اکتودرم در گردن و سینه در حال تکامل جنین که ساختمان‌هایی به نام شیارهای برانکیال (branchial pouches) را می‌سازند، به وجود می‌آید. **سلول‌های اپی‌تلیال کورتکس** تیموس IL-7 مورد نیاز در ابتدای تکامل سلول T را تولید می‌نمایند، این سلول‌ها همچنین در جریان بلوغ سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های خودی را به این سلول‌های در حال تکامل عرضه می‌کنند. یک ردهٔ متفاوت از سلول‌های اپی‌تلیال که فقط در ناحیهٔ مرکزی یافت می‌شوند و **سلول‌های اپی‌تلیال تیموس مرکزی** (Medulary thymic epithelial cells) (MTECs) نامیده می‌شوند، نقش ویژه‌ای در عرضه آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T در حال تکامل و در نتیجه حذف آنها ایفاء می‌کنند. این یکی از مکانیسم‌های تضمین‌کننده تحمل سیستم ایمنی نسبت به خود می‌باشد که در فصل ۱۵ با جزئیات بحث خواهد شد. در مدولا، ساختمان‌هایی به نام اجسام هاسال (Hassal corpuscles) وجود دارند که از حلقه‌های به هم‌فشرده سلول‌های اپی‌تلیال تشکیل شده‌اند و شاید بقایای سلول‌های در حال تخریب باشند. محتویات اپی‌تلیالی تیموس مملو از عروق خونی و رگ‌های لنفاوی وابران می‌باشد که به گره‌های لنفی مدیاستینال درناژ می‌گردند.

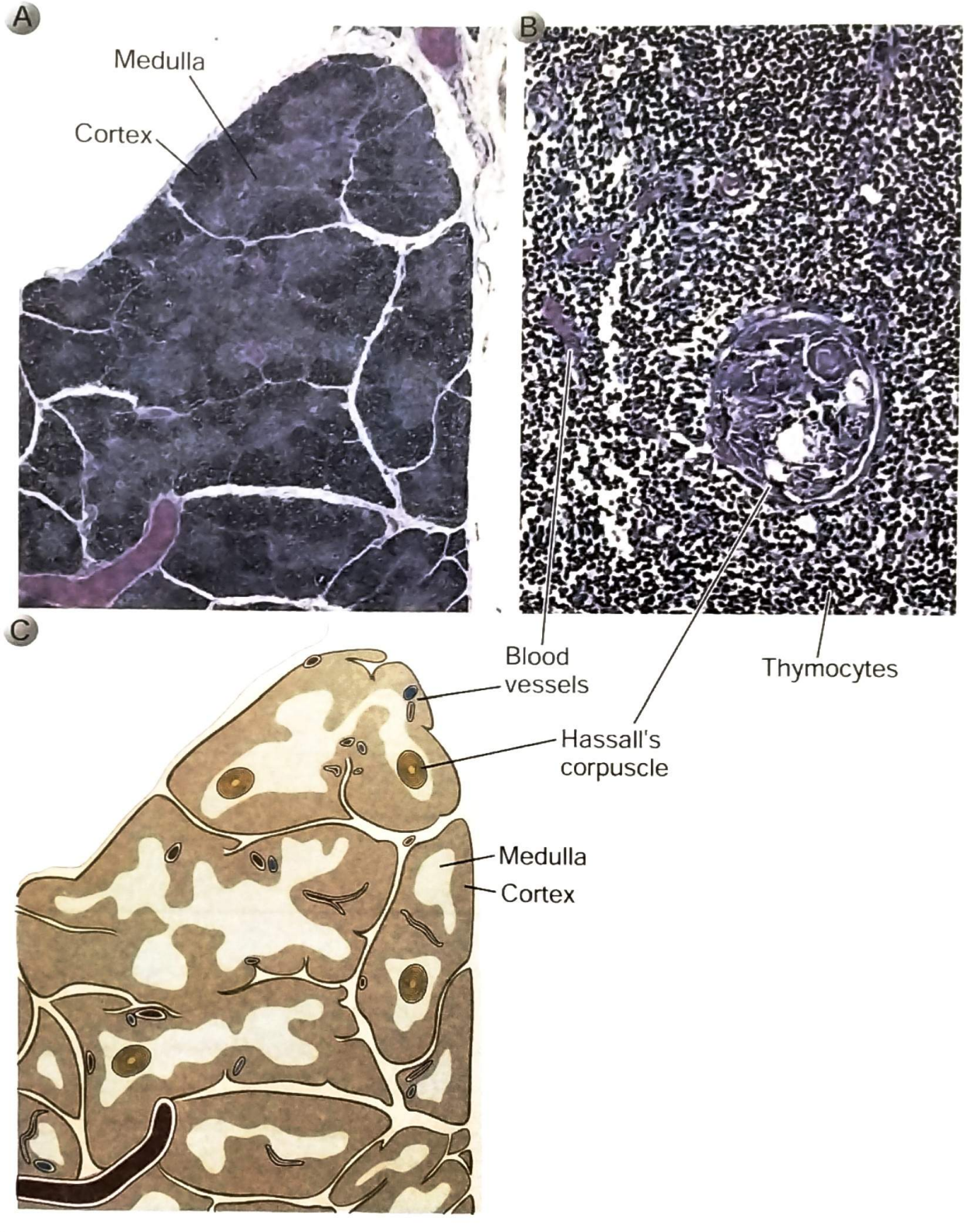
یک اختلال ارثی ایمنی سلول T که به واسطهٔ نقص در تکامل تیموس ایجاد می‌شود، سندرم دی‌جرج نامیده

جدول ۷-۲. سایتوکاین‌های خون‌ساز برای سلول‌های ایمنی (جدول ۶-۲ در کتاب اصلی آورده نشده است)

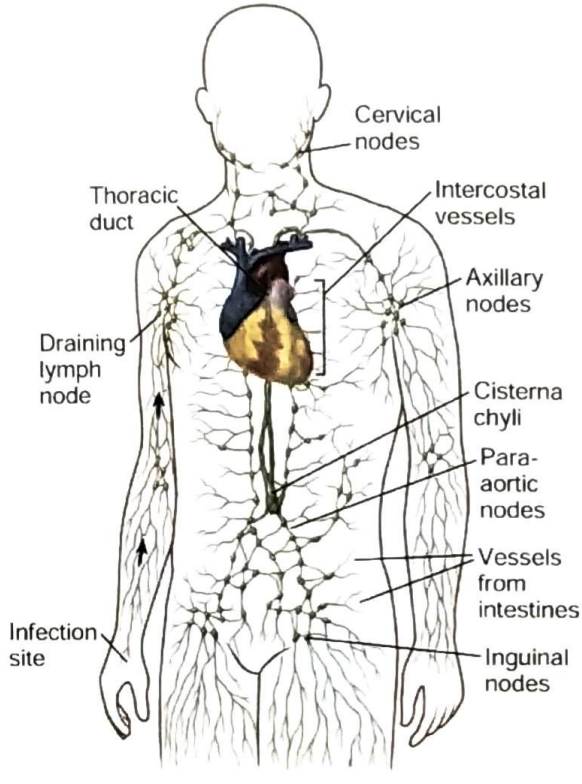
سایتوکاین	سایز	منابع سلولی اصلی	اهداف سلولی نابالغ اصلی	جمعیت‌های سلولی اصلی القاءشده
فاکتور سلول بنیادی (c-Kit ligand)	۲۴kD	سلول‌های استرومایی مغز استخوان	سلول‌های بنیادی خونساز	همه
IL-7 (اینترلوکین ۷)	۲۵kD	فیبروبلاست‌ها، سلول‌های استرومایی مغز استخوان	پیش‌تازهای لنفاوی نابالغ	لنفوسیت‌های T
IL-3 (اینترلوکین ۳)	۲۰-۲۶kD	سلول‌های T	پیش‌تازهای نابالغ	همه
GM-CSF (فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت-مونوسیت)	۱۸-۲۲kD	سلول‌های T، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌ها	پیش‌تازهای میلوئید متعهد و نابالغ، ماکروفاژهای بالغ	گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها، فعال‌شدن ماکروفاژ
M-CSF (فاکتور محرک کلونی مونوسیت)	دایمر زیرواحدهای ۴۰kD ،۷۰-۹۰kD	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های مغز استخوان، فیبروبلاست‌ها	پیش‌تازهای متعهد	مونوسیت‌ها
G-CSF (فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت)	۱۹kD	ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال	پیش‌تازهای گرانولوسیت متعهد	گرانولوسیت‌ها
FLT-3 ligand	۳۰kD	سلول‌های استرومایی مغز استخوان	سلول‌های بنیادی خون‌ساز، پیش‌تازهای سلول B و سلول دندریتیک	سلول‌های دندریتیک کلاسیک و پلاسماسایتوئید، سلول‌های B

می‌شود. این بیماران از نقص سلول T رنج می‌برند، زیرا دارای حذف‌های کروموزومی هستند که ژن‌های مورد نیاز برای تکامل تیموس را حذف می‌کنند (فصل ۲۱ را ببینید). در موش‌های نژاد «nude» که در تحقیقات ایمونولوژی به طور گسترده‌ای استفاده می‌شوند، موتاسیون در ژن کدکنندهٔ یک فاکتور نسخه‌برداری به نام Tbx1 باعث ایجاد نقص در تمایز انواع خاصی از سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود که برای تکامل طبیعی تیموس و فولیکول‌های مو مورد نیاز می‌باشند. در نتیجه، این موش‌ها فاقد سلول‌های T و مو هستند؛ این موش‌ها برای مطالعات تحقیقاتی که اثرات نقص سلول T را بررسی می‌کنند، استفاده شده‌اند.

لنفوسیت‌های موجود در تیموس، که **تیموسیت** (thymocyte) نیز نامیده می‌شود، از نوع سلول‌های T در مراحل مختلف بلوغ هستند. اغلب سلول‌های نابالغ، از مغز استخوان از طریق جریان خون وارد تیموس شده و بلوغشان در کورتکس آغاز می‌شود. همانطور که تیموسیت‌ها بالغ می‌شوند، به طرف مدولا مهاجرت می‌نمایند به طوری که مدولا اکثرا حاوی سلول‌های T بالغ می‌باشد. تنها سلول‌های T بکر بالغ از تیموس خارج شده و وارد خون و بافت‌های لنفاوی محیطی می‌گردند. جزئیات تکامل تیموسیت‌ها در فصل ۸ بحث می‌شود. تیموس پس از بلوغ چروکیده می‌شود؛ بنابراین خروجی سلول‌های T بالغ با افزایش سن به شدت کاهش می‌یابد.



شکل ۱۴-۲. مورفولوژی تیموس. A. میکروگراف نوری با قدرت پائین از یک لوب تیموس نشان‌دهندهٔ کورتکس و مدولا می‌باشد. کورتکس خارجی به رنگ تیره‌تر و مدولای داخلی به صورت کم‌رنگ‌تر مشخص می‌باشد. **B.** میکروگراف نوری با قدرت بالای مدولای تیموس. سلول‌های آبی کوچک متعدد، سلول‌های T در حال تکامل می‌باشند که تیموسیت نامیده می‌شوند و ساختار صورتی رنگ بزرگ‌تر اجسام هاسال می‌باشند که مشخصه انحصاری مدولای تیموس می‌باشد اما عملکرد آن به خوبی مشخص نمی‌باشد. **C.** دیاگرام شماتیک تیموس نشان دهندهٔ قسمتی از لوب تقسیم‌شده به چندین لوبول توسط ترابکولای فیبری می‌باشد.



شکل ۱۵-۲. سیستم لنفاتیک. عروق اصلی لنفی که به درون بزرگ سیاهرگ زیرین (و بزرگ سیاهرگ زبرین، نشان داده نشده است) می‌ریزد و مجموعه‌ای از گره‌های لنفی نشان داده شده است. آنتی‌ژن‌ها از محل عفونت گرفته می‌شوند و گره لنفی درناژ کننده که این آنتی‌ژن‌ها به آن منتقل می‌شوند و همچنین محل شروع پاسخ ایمنی نشان داده شده است.

سیستم لنفاتیک

سیستم لنفاتیک شامل عروق تخصص‌یافته‌ای به نام عروق لنفاتیک است که مایع را از بافت‌ها و گره‌های لنفی در طول عروق درناژ می‌کند (شکل ۱۵-۲)، عروق لنفاتیک جهت هموستاز مایع بافتی و برای پاسخ‌های ایمنی ضروری است. مایع میان‌بافتی به طور پیوسته در تمام بافت‌های رگ‌دار از طریق ترشح پلاسما به بیرون از مویرگ‌ها (فیلترشدن) تشکیل می‌شود، سرعت تشکیل موضعی زمانی که بافت دچار آسیب یا عفونت شود، افزایش می‌یابد. پوست، اپی‌تلیوم و اندام‌های پارانشیمال دارای مویرگ‌های لنفاتیک بسیاری هستند که این مایعات را از فضای میان سلول‌های بافتی جذب می‌کنند. مویرگ‌های لنفی، کانال‌های عروقی با انتهای بسته می‌باشند که توسط سلول‌های اندوتلیال لنفاوی‌روی هم افتاده، فاقد اتصالات محکم بین سلولی یا غشای پایه پیوسته که مشخصهٔ عروق خونی است، پوشیده می‌شوند. عروق لنفاتیک توسط فیبرهای الاستین به ماتریکس خارج سلولی متصل شده‌اند، به طوری که در هنگام تجمع زیاد مایع و تورم بافتی، این فیبرها باعث کشیده‌شدن و بازشدن عروق می‌گردند. این عروق اجازهٔ برداشت آزاد مایعات بین بافتی را می‌دهند و در ضمن سلول‌های اندوتلیال روی هم افتاده و دریچه‌های یک طرفه درون مجاری آنها از برگشت مایعات جلوگیری می‌کند. مایعات جذب شده که **لنف** نامیده می‌شوند با واسطهٔ انقباض سلول‌های عضلانی صاف اطراف عروق لنفاتیک و فشار ایجاد شده به وسیلهٔ حرکت بافت‌های اسکلتی ـ ماهیچه‌ای به درون عروق لنفی ادغام شونده (همگرا) و حتی عروق لنفی بزرگتر پمپ می‌شوند. این عروق با عروق لنفاتیک آوران (afferent) که درناژکنندهٔ گره‌های لنفی هستند ادغام می‌شوند و سپس مایع لنف از گره‌ها از طریق عروق لنفاتیک وابران (efferent) خارج می‌شود. از آنجا که گره‌های لنفی در مجموعه‌هایی در طول عروق لنفی با یکدیگر ارتباط دارند، یک رگ وابران که از یک گره خارج می‌شود می‌تواند به صورت آوران وارد گره بعدی شود. رگ لنفی وابران در پایان زنجیره گره‌های لنفی به سایر عروق لنفی می‌پیوندد و در نهایت به رگ لنفاتیک بزرگی به نام کانال توراسیک (thoracic duct) ختم می‌شود. لنف از کانال توراسیک به ورید اجوف فوقانی (superior vena cava) تخلیه می‌شود و بنابراین مایع لنف به جریان خون برمی‌گردد. لنفاتیک‌ها از تنه راست بالایی، بازوی راست، و طرف راست سر به مجاری لنفاتیک راست درناژ می‌شوند، که همچنین به ورید اجوف فوقانی درناژ می‌شود. تقریباً دو لیتر لنف به صورت طبیعی در هر روز به جریان خون برمی‌گردد و اختلال سیستم لنفاتیک به وسیلهٔ تومورها یا برخی از عفونت‌های انگلی به دلیل تجمع مایع می‌تواند به تورم بافتی شدید منجر شود.

عروق لنفاتیک آنتی‌ژن‌های میکروبی را از محل ورود جمع‌آوری می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به گره‌های لنفی تحویل می‌دهند و در آنجا آنتی‌ژن‌ها می‌توانند پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را تحریک نمایند. میکروب‌ها غالباً از طریق پوست و راه‌های گوارشی و تنفسی وارد بدن می‌گردند. همه این بافت‌ها توسط سدهای اپی‌تلیالی حاوی DCها پوشیده

شده‌اند و همگی توسط عروق لنفاتیک درناژ می‌شوند. DCها آنتی‌ژن‌های میکروبی را به دام می‌اندازند و از طریق فاصله‌های موجود در غشای پایه وارد عروق لنفاتیک می‌گردند. مهاجرت DCها به درون عروق لنفاتیک و سپس به موقعیت‌های خاصی درون گره لنفی از طریق کموکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های اندوتلیال لنفاتیک‌ها و سلول‌های استرومایی موجود در گره هدایت می‌شود، جزئیات این موضوع در فصل ۶ شرح داده شده است. سایر میکروب‌ها و نیز آنتی‌ژن‌های محلول ممکن است به صورت مستقل از DCها وارد عروق لنفاتیک شوند.

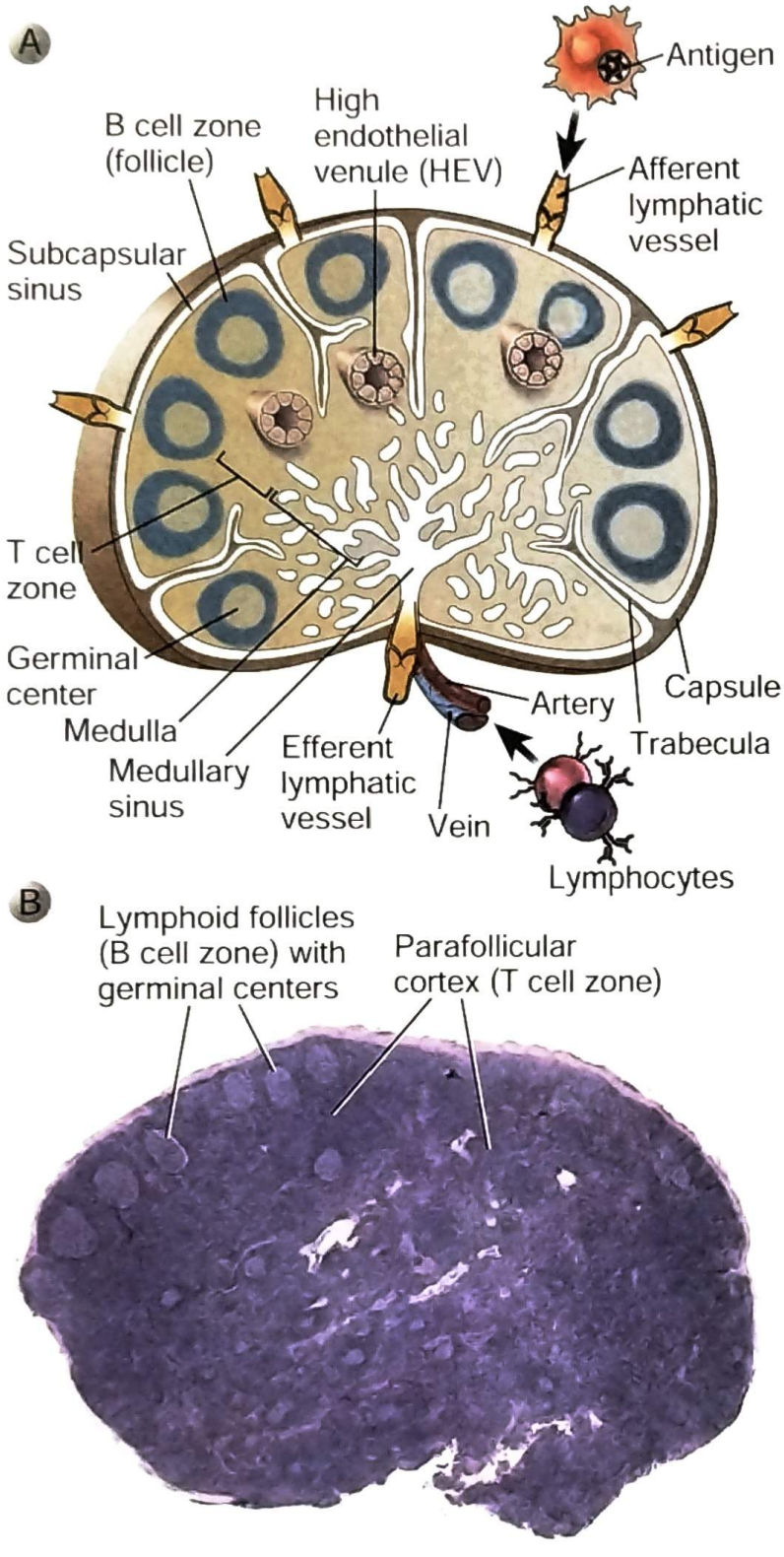
گره‌های لنفی

گره‌های لنفی، اندام‌های لنفاوی ثانویه، دارای عروق و کپسول می‌باشند که با دارابودن ویژگی‌های آناتومی خاصی امکان آغاز پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به آنتی‌ژن‌های حمل شده از بافت‌ها به وسیلهٔ سیستم لنفاتیک را فراهم می‌کنند (شکل ۱۶-۲). گره‌های لنفی که در طول عروق لنفاتیک مستقر هستند، همانند فیلتری عمل می‌کنند که آنتی‌ژن‌های محلول و وابسته به DC موجود در لنف را نمونه‌برداری می‌کنند. آنتی‌ژن‌های به دام افتاده، ممکن است بعداً توسط سلول‌های سیستم ایمنی آداپتیو شناسایی شوند (فصل ۶ را ببینید). حدود ۵۰۰ گرهٔ لنفاوی در بدن انسان وجود دارد. یک گرهٔ لنفی توسط یک کپسول فیبری احاطه شده است؛ در زیر آن، سیستم سینوسی وجود دارد که توسط سلول‌های رتیکولار پوشیده شده است و به وسیله فیبریل‌های کلاژن و پروتئین‌های دیگر ماتریکس خارج سلولی به صورت متقاطع به یکدیگر متصل می‌شود. این سیستم با لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و انواع دیگر سلول‌ها پر شده است. رگ‌های لنفاوی آوران به داخل سینوس زیرکپسولی تخلیه می‌شوند و لنف ممکن است از آنجا به طور مستقیم به داخل سینوس مرکزی (مدولاری) متصل درناژ شده، و سپس از طریق عروق لنفاتیک وابران از گرهٔ لنفی خارج می‌شود. ماکروفاژهای سینوس زیر کپسولی عملکرد مهم فاگوسیتوز و حذف ارگانیسم‌های عفونی را انجام می‌دهند که توسط طیف وسیعی از پذیرنده‌های سطح سلولی شناسایی می‌شوند. ناحیه زیری سینوس زیر کپسولی، کورتکس غنی از لنفوسیت می‌باشد. در قسمت خارجی کورتکس (outer cortex)، تجمعات سلولی تحت عنوان **فولیکول‌ها** وجود دارند که غالباً با لنفوسیت‌های B پر شده‌اند. کورتکس دور فولیکول‌ها که کورتکس پارافولیکولار، پاراکورتکس یا ناحیه سلول T نامیده می‌شود، در طناب‌هایی با پروتئین‌های فراوان ماتریکس خارج سلولی و فیبرها سازمان‌دهی شده‌اند و غالباً توسط لنفوسیت‌های T پر می‌شود.

تکامل گره‌های لنفی و همچنین اندام‌های لنفاوی ثانویه دیگر وابسته به سلول‌های القاء کننده بافت لنفاوی و همکاری عملکرد چندین سایتوکاین، کموکاین، و فاکتورهای نسخه‌برداری می‌باشد. در طی زندگی جنینی، سلول‌های القاگر بافت لنفاوی که زیررده ILCها (که پیشتر به آنها اشاره شد) می‌باشند، تکامل گره‌های لنفی و سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه را تحریک می‌نمایند. این عملکرد با میانجی‌گری چندین پروتئین بارز شده توسط سلول‌های القاگر انجام می‌شود. در بین این پروتئین‌ها، مولکول هتروتریمریک متصل به غشاء $LT\alpha\beta_2$ بیشتر از سایرین مورد مطالعه قرار گرفته است. موش‌های با حذف ژنتیکی در هر کدام از لنفوتوکسین- α ($LT\alpha$) یا β ($LT\beta$)، قادر به تکامل گره‌های لنفی یا بافت‌های لنفاوی ثانویه در مجرای روده نمی‌باشند. همچنین سازمان‌دهی تکامل پولپ سفید طحال در این موش‌ها از بین می‌رود. لنفوتوکسین تولید شده توسط سلول‌های القاگر، سلول‌های استرومایی را در نواحی مختلف اندام‌های لنفاوی ثانویه در حال تکامل، به منظور تولید کموکاین‌هایی که به سازماندهی ساختار اندام‌های لنفاوی کمک می‌کنند، تحریک می‌کند.

سازمان‌یابی آناتومیک لنفوسیت‌های B و T

لنفوسیت‌های B و T در نواحی مجزایی از کورتکس گره‌های لنفی از یکدیگر تفکیک شده‌اند (شکل ۱۷-۲). سلول‌های B غالباً در فولیکول‌های موجود در کورتکس یافت می‌شوند. برخی فولیکول‌ها حاوی نواحی مرکزی با نام **مراکز زایگر** (germinal center) می‌باشند که با رنگ‌آمیزی‌های معمولی بافت کم‌رنگ به نظر می‌رسند. فولیکول‌های بدون مراکز زایگر، فولیکول‌های اولیه نامیده می‌شوند، که غالباً حاوی لنفوسیت‌های B بکر و بالغ می‌باشند. فولیکول‌های دارای مراکز زایا، فولیکول‌های ثانویه نامیده می‌شوند، که



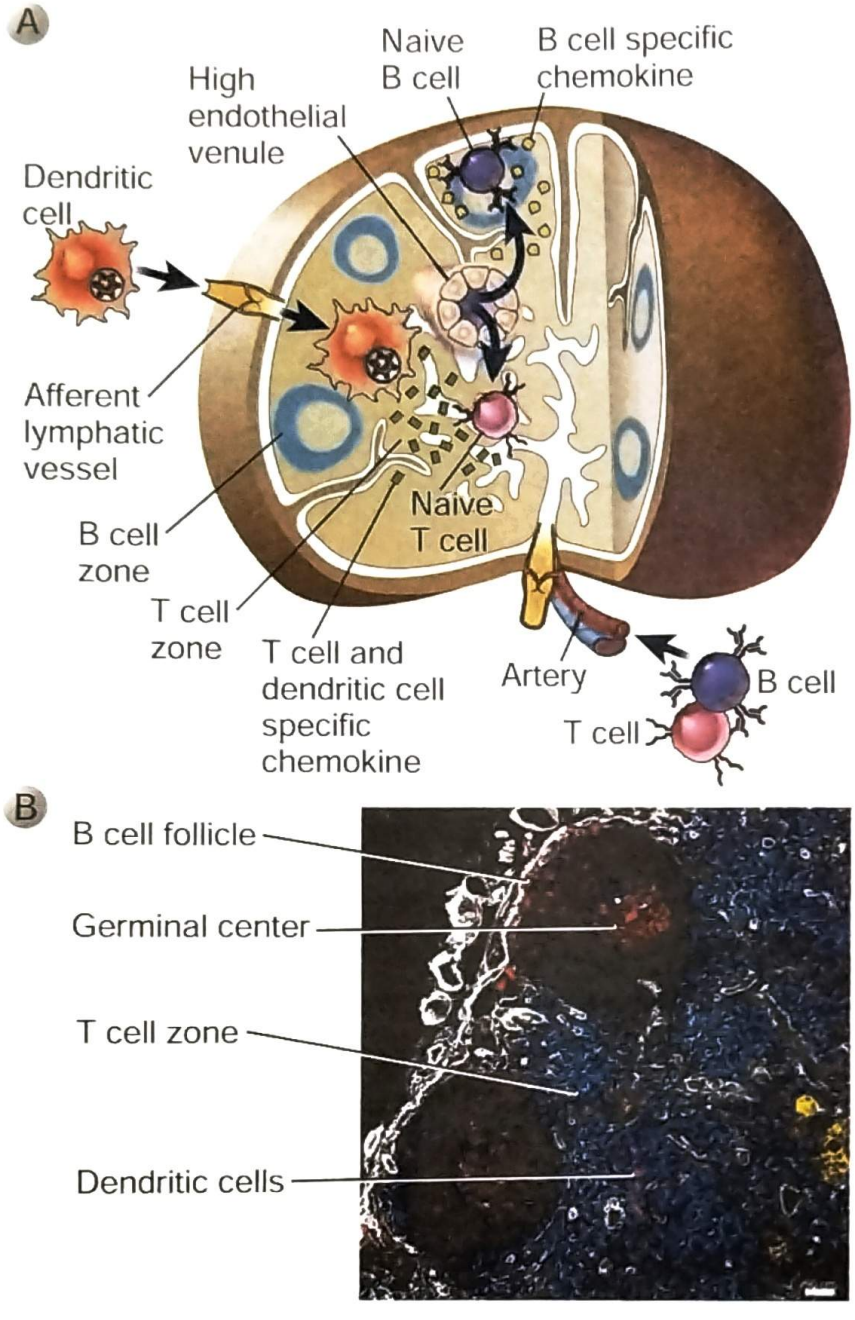
شکل ۱۶-۲. مورفولوژی یک گره لنفی. A. تصویر شماتیک یک گره لنفی که نواحی غنی از سلول T و B و راه‌های ورود لنفوسیت‌ها و آنتی‌ژن را نشان می‌دهد (به دام افتادن توسط یک سلول دندریتیک نشان داده شده است). **B.** میکروگراف نوری از یک گره لنفی که نواحی سلولهای T و B را نشان می‌دهد.

حاوی لنفوسیت‌های B فعال می‌باشند. مراکز زایگر در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی به وجود می‌آیند و جایگاه‌های تکثیر قابل توجه سلول‌های B، گزینش سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی با میل پیوندی بالا و تولید سلول‌های B خاطره‌ای و پلاسماسل‌های با عمر طولانی، می‌باشند. هر مرکز زایگر، شامل یک ناحیهٔ تاریک متراکم شده با سلول‌های B در حال تکثیر است که سنتروبلاست (centroblast) نامیده می‌شود و یک ناحیهٔ روشن شامل سلول‌هایی به نام سنتروسیت (centrocyte) دارد که تکثیر آنها متوقف شده و برای بقاء و تمایز بیشتر انتخاب می‌شوند. واکنش مرکز زایگر در طول پاسخ‌های ایمنی هومورال در فصل ۱۲ شرح داده خواهد شد.

لنفوسیت‌های T عمدتاً در نواحی تحتانی و مرکزی‌تر نسبت به فولیکول‌ها، در طناب‌های پاراکورتیکال قرار دارند. لنفوسیت‌های T بکر از طریق عروق خونی قشری تخصص یافته (cortical) که ونول‌های با اندوتلیوم بلند (high endothelial venules) (HEVs) نامیده می‌شوند وارد نواحی سلول T می‌شوند که با جزئیات در فصل ۳ بررسی می‌شود. سلول‌های T به شکل متراکم در اطراف HEVها مجتمع شده‌اند. بیشتر سلول‌های T قشری (حدود ۷۰٪) سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ می‌باشند که با تعداد کمتر سلول‌های $CD8^+$ همراه می‌باشند. این نسبت‌ها به صورت شگفت‌انگیزی در طول دورهٔ یک عفونت می‌تواند تغییر یابد. برای مثال، در طی یک عفونت ویروسی، افزایش قابل توجهی در سلول‌های $CD8^+$ T به وجود می‌آید. DCها همچنین در نواحی سلول T گره‌های لنفی یعنی در محلی که آنها آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T عرضه می‌کنند، متمرکز شده‌اند.

جدایی آناتومیک لنفوسیت‌های B و T در نواحی مجزا از گره تحت تأثیر کموکاین‌های (سایتوکاین‌های جاذب شیمیایی) ترشح شده از سلول‌های تخصص یافته واقع در هر ناحیه است که مهاجرت لنفوسیت‌ها را کنترل می‌کند (شکل ۱۷-۲ را ببینید). این سلول‌های تخصص یافته در نواحی سلول T، **سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی** (FRCs, fibroblastic reticular cells) می‌باشند و در درون فولیکول‌ها سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) هستند. FRCها میوفیبروبلاست‌های منشأ گرفته از مزانشیم هستند که منجر به تشکیل اندام‌های لنفاوی ثانویه در طی تکامل جنینی می‌شوند و از راه‌های متعددی در عملکردهای این اندام‌ها دخیل هستند. چندین زیرگروه از FRCها وجود دارند که در محل‌های مختلفی درون اندام‌های لنفاوی ثانویه قرار گرفته‌اند. اغلب FRCها در گره‌های لنفی از طریق بیان پودوپلانین (Podoplanin) شناسایی می‌شوند، پودوپلانین گلیکوپروتئینی می‌باشد که می‌تواند اتصال FRCها به داربست رتیکولار استرومایی (بافت همبند) را تسهیل کند. برخی از انواع FRC که نقش‌های اصلی در حفظ ساختار و عملکردهای گره‌های لنفاوی دارند، عبارت‌اند از: سلول‌های رتیکولار حاشیه‌ای [marginal] که بستر سینوس زیرکپسولی را تشکیل می‌دهند، سلول‌های رتیکولار پری‌واسکولار که لایه‌های اطراف HEVها را می‌سازند، FRCهای ناحیهٔ سلول T که حرکت سلول‌های T و DCها درون گره لنفی را هدایت می‌کنند، و FRCهای ناحیه سلول B که حرکت سلول‌های T و B به درون و برون فولیکول‌های سلول B را هدایت می‌کنند. FDCها از یک پیش‌ساز FRC منشأ گرفته‌اند، و نقش مهمی در حفظ ساختار فولیکول و همین‌طور فعال‌سازی سلول B دارند (فصل ۱۲ را ببینید).

کموکاین‌ها شامل خانواده بزرگی از پروتئین‌های ۸ تا ۱۰ کیلودالتونی هستند که در طیف وسیعی از عملکردهای حرکت سلول در تکامل، حفظ ساختار بافت‌ها و پاسخ‌های التهابی و ایمنی دخالت دارند. کموکاین‌ها به پذیرنده‌های سطح لنفوسیت‌ها و دیگر سلول‌ها متصل شده و موجب تحریک حرکت سلول‌ها در جهت شیب غلظت کموکاین می‌شوند. خصوصیات کموکاین‌ها و پذیرنده‌های آنها در فصل ۳ اشاره خواهد شد. تولید کموکاین‌های خاص در نواحی مختلف اندام‌های لنفاوی ثانویه و بروز پذیرنده‌های این کموکاین‌ها تعیین کنندهٔ محل ساکن‌شدن سلول‌های B و T در این اندام‌ها می‌باشد. سلول‌های T بکر پذیرنده‌ای به نام CCR7 را بارز می‌کنند که به کموکاین‌های CCL19 و CCL21 تولید شده توسط FRCهای موجود در نواحی سلول T متصل می‌گردد. این کموکاین‌ها حرکت سلول‌های T بکر را از طریق دیوارهٔ HEV ها از خون به ناحیه سلول T افزایش می‌دهند. DCهایی که به وسیلهٔ میکروب‌ها فعال می‌شوند، نیز مولکول CCR7 را بارز می‌کنند و سلول‌های اندوتلیال عروق لنفاتیک CCL21 بارز می‌کنند؛ و این موضوع را توجیه می‌کند که چرا



شکل ۱۷-۲. جدایی سلولهای B و T در یک گره لنفی. A. شکل به صورت شماتیک راه‌هایی را نشان می‌دهد که لنفوسیت‌های T و B بکر به مناطق مختلف یک گره لنفی مهاجرت می‌کنند. لنفوسیت‌های بکر از طریق سرخرگ وارد گره می‌شوند، جریان خون را از طریق حرکت در عرض دیوارهٔ وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEV) ترک می‌کنند، و سپس لنفوسیت‌های B و T به واسطهٔ کموکاین‌هایی که در مناطق مختلف گره لنفاوی تولید می‌شوند و به طور انتخابی به پذیرنده‌های کموکاینی اختصاصی برای هر نوع سلول متصل می‌شوند، به نواحی مختلف گرهٔ لنفاوی مهاجرت می‌کنند. مهاجرت سلولهای دندریتیک (DC) نیز که آنتی‌ژن را از مبادی ورودی جمع‌آوری می‌کنند، نشان داده شده است که از طریق عروق لنفی آوران وارد گره شده و به نواحی غنی از سلول T گره مهاجرت می‌کنند. **B.** در این مقطع از گره لنفی، لنفوسیتهای B درون دو فولیکول به رنگ قرمز و لنفوسیتهای T نواحی پارافولیکولار کورتکس به رنگ آبی دیده می‌شوند. سلول‌های دندریتیک در نواحی پارافولیکولار کورتکس نیز به رنگ قرمز دیده می‌شوند. از روش ایمونوفلورسانس برای رنگ‌آمیزی استفاده شده است. (ضمیمه III را جهت جزئیات بیشتر مشاهده نمایید). جدایی آناتومیک سلول‌های T و B نیز در طحال نشان داده شده است (شکل ۱۹-۲ را ببینید).

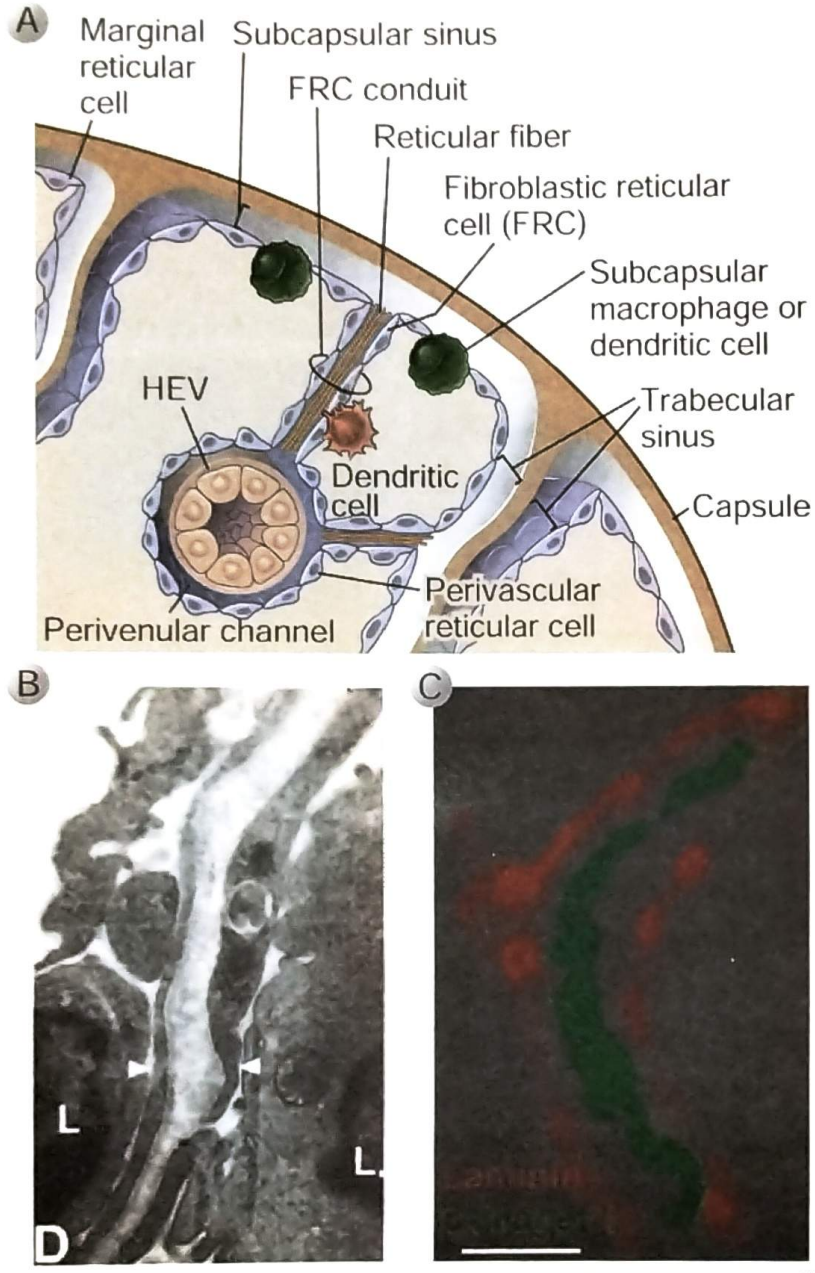
DCها از طریق عروق لنفاتیک وارد گره می‌شوند و چرا آنها به همان ناحیه‌ای از گره که سلول‌های T بکر مهاجرت می‌کنند، حرکت می‌نمایند (فصل ۶ را ببینید). سلول‌های B بکر میزان کمی CCR7 و مقادیر بالاتری از پذیرنده کموکاینی دیگری به نام CXCR5 را بارز می‌کنند که کموکاین CXCL13 را که توسط FDCها و FRCهای ناحیهٔ سلول B تولید می‌شود، شناسایی می‌کند. بنابراین، سلول‌های B بکر در گردش نیز از طریق HEVها وارد گره‌های لنفاوی می‌شوند و به فولیکول‌ها جذب می‌شوند. اعمال کموکاین‌ها در تنظیم هدایت حرکت لنفوسیت‌ها برای استقرار در اندام‌های لنفاوی و شکل‌دهی به این اندام‌ها، توسط مطالعات متعدد در موش‌ها به اثبات رسیده است. برای مثال، موشهایی که فاقد ژن CXCR5 هستند، فاقد فولیکول‌های حاوی سلول B در گره‌های لنفی و طحال می‌باشند و موشهایی که فاقد ژن CCR7 هستند، فاقد نواحی لنفوسیت‌های T می‌باشند.

جدایی آناتومیک سلول‌های B و T، ارتباط نزدیک هر جمعیت از لنفوسیت‌ها را با APCهای مناسب میسر می‌نماید (مثلا سلول‌های B با سلولهای FDC و سلول‌های T با سلولهای دندریتیک). علاوه بر این، جداسازی دقیق سلولها باعث می‌شود تا جمعیت‌های سلولی B و T تا فرا رسیدن زمان مناسب برای واکنش و ارتباط مؤثر با یکدیگر از هم دور باشند. همانگونه که در فصول ۹ و ۱۲ خواهیم دید، متعاقب تحریک با آنتی‌ژن پروتئینی، سلول‌های B و T بروز پذیرنده‌های کموکاینی خود را تغییر داده و در پاسخ به سیگنال‌هایی از جانب کموکاین‌ها و سایر واسطه‌ها به سمت همدیگر مهاجرت می‌کنند. سلول‌های T فعال‌شده یا به سمت فولیکول‌ها برای کمک به سلول‌های B مهاجرت کنند و یا گره لنفی را ترک کرده و وارد گردش خون گردند. سلول‌های B فعال به مراکز زایگر رفته و پس از تمایز به پلاسماسل‌ها احتمال دارد در مغز استخوان لانه گزینی نمایند.

FRCهای ناحیه سلول T از طریق تشکیل شبکه‌ای از ساختارهای شبه‌لوله به نام مجاری FRC، ساختار و عملکرد گرهٔ لنفی را حفظ می‌کنند (شکل ۱۸-۲). قطر این مجاری در محدودهٔ ۰/۲ تا ۳ میکرومتر می‌باشد و حاوی ردیف‌های سازمان‌دهی شده از مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی ترشح شده از FRCها، شامل دسته‌های موازی از فیبرهای کلاژن می‌باشد، که در شبکه‌ای از میکروفیبرهای فیبریلین فرورفته است، همه اینها توسط غشاء پایه‌ای که توسط آستری از FRCها تولید شده است، پوشیده شده‌اند. مجاری FRC کموکاین‌هایی بر سطح خودشان بارز می‌کنند و به عنوان مسیری برای مهاجرت سلول‌های T و DCها در پاسخ به کموکاین‌ها عمل می‌کنند. مجاری FRC همچنین برخی آنتی‌ژن‌هایی که از طریق عروق لنفاوی آوران به گره‌های لنفی وارد می‌شوند - را به منظور دسترسی به DCهای عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن، به درون ناحیه سلول T انتقال می‌دهند. مجاری از سینوس زیرکپسولی آغاز می‌شوند و تا هر دو عروق لنفاتیک سینوس مرکزی (medullary) و HEVهای قشری (cortical) امتداد می‌یابند.

انتقال آنتی‌ژن از طریق گره‌های لنفی

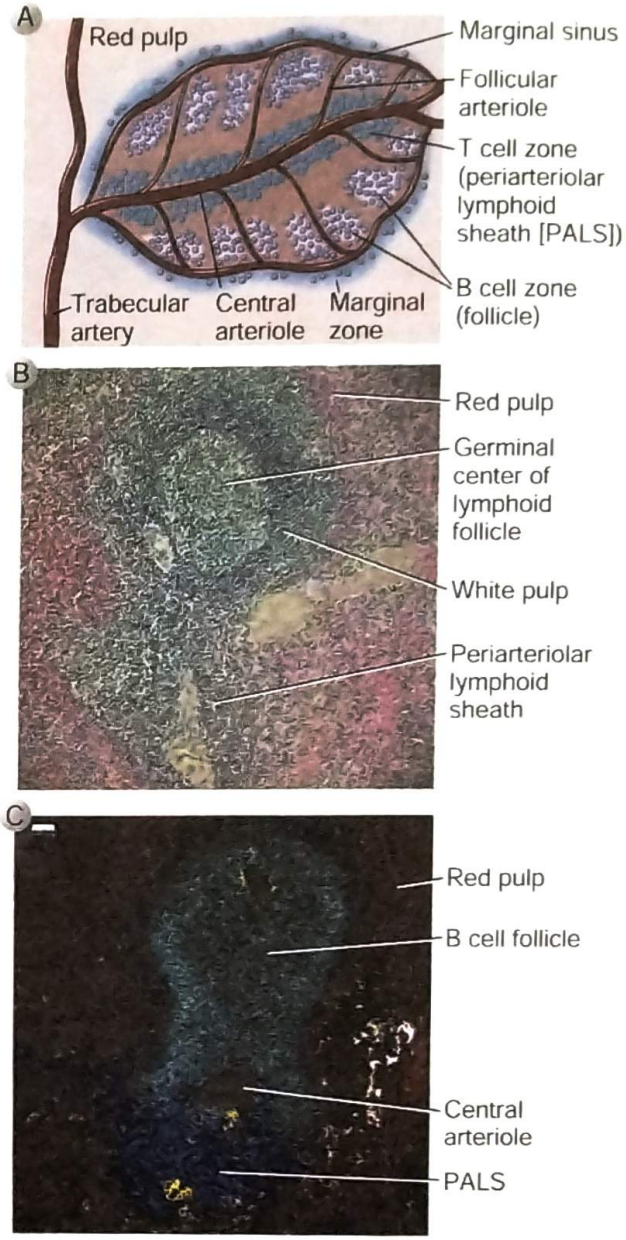
مواد موجود در لنف که وارد سینوس زیرکپسولی گره لنفی می‌شوند، براساس سایز مولکولی مرتب می‌شوند و به DCها، ماکروفاژها و FDCها جهت آغاز پاسخ‌های سلول T و B تحویل داده می‌شوند. بستر سینوس زیر کپسولی طوری سازمان‌دهی شده است که به سلول‌های موجود در سینوس اجازه می‌دهد که در تماس با ناحیه قشری زیرین باشند و به آنجا مهاجرت نمایند، اما اجازهٔ عبور آزادانه مولکول‌های محلول موجود در لنف را به سمت کورتکس نمی‌دهد. میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های با وزن مولکولی بالا توسط ماکروفاژهای سینوسی برداشته می‌شوند و به لنفوسیت‌های B قشری دقیقاً زیر سینوس عرضه می‌شوند. این عمل اولین گام در پاسخ‌هایی با واسطهٔ آنتی‌بادی به این آنتی‌ژن‌ها می‌باشد. آنتی‌ژن‌های محلول با وزن مولکولی کم از طریق مجاری FRC از سینوس خارج می‌شوند و به DCهای قشری مجاور مجاری منتقل می‌شوند. DCهای مقیم، زوائد خود را بین سلول‌های پوشانندهٔ مجاری و داخل مجرا امتداد می‌دهند و با استفاده از این زوائد آنتی‌ژن‌های محلول داخل مجاری را برداشت و بلع می‌نمایند. این مسیر تحویل آنتی‌ژن، احتمالاً در آغاز پاسخ‌های ایمنی وابسته به T به برخی از آنتی‌ژن‌های میکروبی نقش دارد، اما پاسخ‌های وسیع‌تر و پایدارتر نیازمند تحویل آنتی‌ژن‌ها به گره لنفاوی به وسیلهٔ DCهای بافتی می‌باشد؛ این موضوع در فصل ۶ مورد بحث قرار می‌گیرد.



شکل ۱۸-۲. میکروآناتومی کورتکس گره لنفی. A. تصویر شماتیکی از میکروآناتومی یک گرهٔ لنفاوی نشان دهندهٔ مکان‌های سلول‌های فیبرورتیکولار (FRC) و مسیر درناژ لنف از سینوس زیر کپسولی، عبور از مجاری FRC و ورود به کانال اطراف وریدی در اطراف HEV می‌باشد. **B.** میکروگراف الکترونی عبوری از یک مجرای FRC احاطه شده توسط سلول‌های رتیکولار فیبروبلاست (پیکان‌ها) و لنفوسیت‌های مجاور. **C.** رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانت یک مجرای FRC تشکیل شده از پروتئین لامینین غشایی پایه (قرمز) و فیبریل‌های کلاژن (سبز).

طحال

طحال یک عضو کاملاً عروقی است که اعمال اصلی آن برداشت گلبول‌های قرمز پیر و آسیب دیده و ذرات (مانند کمپلکس‌های ایمنی و میکروب‌های اپسونیزه شده) از گردش خون و آغاز پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های با منشأ در خون می‌باشد. طحال عضوی است که در افراد بالغ تقریباً ۱۵۰ گرم وزن دارد و در ربع فوقانی و چپ شکم واقع شده است. بافت اصلی طحال (parenchyma) به دو قسمت پولپ قرمز (red pulp) که عمدتاً متشکل از سینوزوئیدهای عروقی پر شده از خون و پولپ سفید (white pulp) که غنی از لنفوسیت می‌باشد، تقسیم شده است. خون‌رسانی به طحال از طریق یک شریان



شکل ۱۹-۲. مورفولوژی طحال. A. تصویر شماتیک طحال نواحی سلول T و B که پولپ سفید را تشکیل داده‌اند، نشان می‌دهد. **B.** فتومیکروگراف برشی از طحال انسان. یک پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای و یک فولیکول لنفاوی با مرکز زایگر را نشان می‌دهد. این نواحی بوسیله پالپ قرمز احاطه شده‌است که غنی از سینوزوئیدهای عروقی است. **C.** رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس پالپ سفید در طحال انسان، سلول‌های B را به رنگ آبی روشن درون یک فولیکول و سلول‌های T را به رنگ آبی تیره در پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای نشان می‌دهد.

طحالی منفرد انجام می‌گیرد که کپسول را در محل ناف طحال سوراخ کرده و به شاخه‌های پیش‌روندهٔ کوچکتری تقسیم می‌گردد که به وسیلهٔ تیغه‌های فیبری محافظ و پشتیبان احاطه می‌گردند (شکل ۱۹-۲). برخی از شاخه‌های شریانچه‌ای شریان طحالی در نهایت به سینوزوئیدهای عروقی وسیع ختم می‌شوند که با تعداد زیادی از اریتروسیت‌ها پر شده است و توسط ماکروفاژها و دیگر سلول‌ها پوشیده شده است. سینوزوئیدها به وریدچه‌هایی که به ورید طحالی تخلیه می‌شوند، ختم می‌گردند و ورید طحالی خون را از طحال خارج و به سیستم گردش خون پورتال می‌ریزد. ماکروفاژهای پولپ قرمز به عنوان یک فیلتر مهم برای خون جهت برداشت میکروب‌ها، سلول‌های آسیب دیده و سلول‌ها و میکروب‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی (opsonized) عمل می‌کنند. افرادی که فاقد طحال می‌باشند، مستعد به عفونت‌های منتشره با باکتری‌های کپسول‌دار نظیر پنوموکوک و مننگوکوک هستند، احتمالاً به این دلیل که این ارگانیسم‌ها در حالت طبیعی از طریق اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پاک می‌شوند و طحال محل مهمی برای تولید آنتی‌بادی می‌باشد، بنابراین هر دو این عملکردها در غیاب طحال دچار نقص می‌شود.

پولپ سفید شامل سلول‌هایی می‌باشد که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را به آنتی‌ژن‌های با منشأ خونی واسطه‌گری می‌کنند. پولپ سفید شامل مجموعه‌های زیادی از لنفوسیت‌های متراکم می‌باشد که در برابر زمینه سینوزوئیدهای عروقی، به صورت ندول‌های سفیدرنگ به نظر می‌آیند. پولپ سفید در اطراف شریان‌های مرکزی که شاخه‌های شریان طحالی می‌باشند و از شاخه‌هایی که سینوزوئیدهای عروقی را تشکیل می‌دهند متمایز می‌باشند، سازمان‌دهی شده‌اند. چندین شاخه کوچکتر از هر شریان مرکزی از ناحیه غنی از لنفوسیت عبور می‌کند و به داخل سینوس حاشیه‌ای (مارژینال) تخلیه می‌شوند. یک ناحیه از سلول‌های تخصص یافته اطراف سینوس حاشیه‌ای، که **ناحیه حاشیه‌ای** (مارژینال) نامیده می‌شود، مرز بین پولپ قرمز و پولپ سفید را تشکیل می‌دهد. ساختار پولپ سفید مشابه گره لنفی است و در آن نواحی مجزای سلول‌های B و T وجود دارد. در اطراف شریان‌های مرکزی، غلافی از لنفوسیت‌ها وجود دارند که اکثر آنها سلول T هستند. مورفولوژیست‌ها بخاطر جایگاه آناتومیک خاص، این نواحی سلول T را **پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای** (periarteriolar lymphoid sheaths [PALS]) می‌نامند. فولیکول‌های غنی از سلول B، فضای میان سینوس مارژینال و پوشش دور

شریانچه‌ای را اشغال می‌کنند. همچون گره‌های لنفی، نواحی سلول T در طحال حاوی شبکه‌ای از مجاری می‌باشد که توسط FRCها پوشیده شده‌اند. خارج از سینوس مارژینال یک منطقه مجزا به نام ناحیه مارژینال (marginal zone) وجود دارد که توسط سلول‌های B و ماکروفاژهای تخصص یافته پر می‌گردد. سلول‌های B در ناحیه مارژینال که سلول‌های B ناحیه مارژینال نامیده می‌شوند، از لحاظ عملکردی با سلول‌های B فولیکولار متفاوت هستند و دارای گنجینه ویژگی‌های آنتی‌ژنی محدودتری هستند. ساختار پولپ سفید در انسان پیچیده‌تر از موش است و هم دارای نواحی مارژینال داخلی و خارجی و هم ناحیه اطراف فولیکولی (perifollicular zone) می‌باشد. آنتی‌ژن‌های موجود در خون یا توسط DCهای گردشی به سینوس مارژینال تحویل داده می‌شوند، یا توسط ماکروفاژها در ناحیه مارژینال نمونه‌برداری می‌شوند.

آرایش آناتومیک APCها، سلول‌های B و سلول‌های T در پولپ سفید طحال موجب افزایش واکنش متقابل لازم برای تکوین کارآمد پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌گردد، همانطور که در فصل ۱۲ نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت. جدایی لنفوسیت‌های T در پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای از سلول‌های B در فولیکول‌ها و ناحیه مارژینال به تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های متفاوت توسط سلول‌های استرومایی نواحی مختلف بستگی دارد، و این امر مشابه گره‌های لنفی می‌باشد. همچون گره‌های لنفی کموکاین CXCL13 و پذیرنده آن CXCR5 برای مهاجرت سلول B به فولیکول‌ها لازم است و CCL19 و CCL21 و پذیرنده آنها CCR7 برای مهاجرت سلول T بکر به پوشش اطراف شریانچه‌ای نیاز می‌باشد. تولید این کموکاین‌ها توسط سلول‌های استرومایی غیرلنفاوی مانند FRCها توسط سایتوکاین لنفوتوکسین تحریک می‌شود.

سیستم‌های ایمنی پوستی و مخاطی

همه سدهای اپی‌تلیالی اصلی بدن از جمله پوست، مخاط گوارشی و مخاط برونشی دارای سیستمی از گره‌های لنفی، ساختارهای لنفاوی فاقد کپسول و سلول‌های ایمنی منتشر مربوط به خود می‌باشند که از طریق همکاری با یکدیگر پاسخ‌های ایمنی تخصص یافته‌ای علیه پاتوژن‌های ورودی به این سدها ایجاد می‌کنند. سیستم ایمنی وابسته به پوست طوری تکامل یافته است که علیه طیف وسیعی از میکروب‌های محیطی پاسخ ایجاد نماید. اجزای سیستم‌های ایمنی وابسته به مخاطات گوارشی و برونشی، بافت لنفاوی وابسته به مخاط (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) نامیده می‌شود که در پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های بلعیده شده و استنشاق شده نقش دارد. پوست و MALT حاوی قسمت اعظم سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و آداپتیو می‌باشند. یک ویژگی مهم این بافت‌های اپی‌تلیالی این است که آنها به طور متراکمی از میکروب‌های کومنسال که برخی از آنها برای فیزیولوژی طبیعی بدن ضروری هستند، پر شده‌اند. سیستم ایمنی در این بافت‌ها به گونه‌ای تکامل یافته است که کومنسال‌ها را حذف نکند. خصوصیات و ویژگی‌های این سیستم‌های ایمنی سدهای اپی‌تلیالی در فصل ۱۴ بررسی می‌شود.

خلاصه

- سازمان‌یابی آناتومیک سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی در ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو کارآمد، اهمیت کلیدی دارد. این سازمان‌یابی سبب می‌شود که سلول‌های ایمنی ذاتی از جمله نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها سریعاً به جایگاه‌های عفونت تحویل داده شوند و تعداد کم لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن خاص، در یک محل قرار گیرند و بدون توجه به جایگاه ورود آنتی‌ژن در بدن، در برابر آن پاسخ مؤثری ایجاد کنند.
- سلول‌هایی که اکثراً اعمال اجرایی ایمنی ذاتی و آداپتیو را انجام می‌دهند، فاگوسیت‌ها (از جمله نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، DCها، سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILCs) و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و لنفوسیت‌ها می‌باشند.
- بسیاری از مولکول‌های سطحی به صورت تمایزی روی انواع مختلف و زیرردههای سلول‌های ایمنی بیان می‌شوند، و براساس نامگذاری CD نامیده می‌شوند.
- نوتروفیل‌ها، فراوان‌ترین لکوسیت خونی با هسته چند قسمتی با چندین لوب مشخص و با گرانول‌های

لیزوزومی سیتوپلاسمی فراوان می‌باشند که به سرعت به جایگاه‌های عفونت و آسیب بافتی، مکانی که آنها اعمال فاگوسیتی و کشتن میکروبی را انجام می‌دهند، فرا خوانده می‌شوند.

- ماکروفاژهای مقیم بافتی، سلول‌های نگهبانی هستند که میکروب‌ها را تشخیص داده و سیستم ایمنی را از وجود آنها آگاه می‌کنند و ممکن است اعمال تخصصی دیگری در بافت‌های مختلف مانند ریه، طحال و کبد، انجام دهند.
- مونوسیت‌ها فاگوسیت‌های در گردشی هستند که به محل‌های عفونت و آسیب بافتی فراخوانده می‌شوند، در آنجا آنها به سرعت به ماکروفاژها تمایز می‌یابند، ماکروفاژهای حاصل میکروب‌ها و سلول‌های مردهٔ میزبان را می‌بلعند و می‌کشند و سایتوکاین‌ها و کموکاین‌هایی ترشح می‌کنند که منجر به فراخوانی لکوسیت‌ها از گردش خون و آغاز ترمیم بافت‌ها آسیب دیده می‌گردند.
- سلول‌های دندریتیک، سلول‌های مشتق از مغز استخوان با زوائد سیتوپلاسمی گسترش یافتهٔ بسیار هستند که در اغلب بافت‌های بدن حضور دارند و به عنوان سلول‌های نگهبان ذاتی و به عنوان APCهایی که به صورت منحصر به فرد قادر به فعال‌سازی لنفوسیت‌های T بکر هستند، عمل می‌کنند. زیررده‌های مختلفی از DC با عملکردهای مختلف در ایمنی ذاتی و آداپتیو وجود دارند.
- سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs)، سلول‌های ترشح کنندهٔ سایتوکاین سیستم ایمنی ذاتی بامورفولوژی شبه لنفوسیت هستند. آنها اعمال مشابهی با سلول‌های T مجری $CD4^+$ یا $CD8^+$ انجام می‌دهند. ILCها که شامل سلول‌های کشنده طبیعی می‌باشند، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی توزیع شده به شکل کلونال و بسیار متنوع را بارز نمی‌کنند.
- لنفوسیت‌های B و T پذیرنده‌های آنتی‌ژنی اختصاصی و با تنوع بالا را عرضه می‌کنند و سلول‌های مسئول ویژگی و خاطرهٔ پاسخ‌های ایمنی آداپتیو هستند.
- لنفوسیت‌های B و T هر دو از یک پیش‌ساز مشترک در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. تکامل سلول B در مغز استخوان پیش می‌رود، در حالی که پیش‌سازهای سلول T به تیموس مهاجرت می‌کنند و در آنجا بالغ می‌شوند. بعد از بلوغ، سلول‌های B و T مغز استخوان و تیموس را ترک می‌کنند و وارد گردش خون می‌شوند و در اندام‌های لنفاوی محیطی ساکن می‌شوند.
- سلول‌های B و T بکر، لنفوسیت‌های بالغی هستند که قبلاً توسط آنتی‌ژن تحریک نشده‌اند. هنگامی که این سلول‌ها با آنتی‌ژن برخورد می‌کنند، تکثیر شده و به لنفوسیت‌های مجری تمایز می‌یابند که در پاسخ‌های ایمنی حفاظتی ایفای نقش می‌کنند. لنفوسیت‌های B مجری، پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی هستند. سلول‌های T مجری شامل سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ ترشح‌کنندهٔ سایتوکاین و CTLهای $CD8^+$ می‌باشند.
- تعدادی از اخلاف لنفوسیت‌های B و T فعال‌شده با آنتی‌ژن به سلول‌های خاطره‌ای تمایز می‌یابند که برای مدت زمان طولانی در حالت خاموش زنده می‌مانند. این سلول‌های خاطره‌ای مسئول پاسخ‌های سریع و تقویت شده در برابر برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن هستند.
- اعضای سیستم ایمنی را می‌توان به اعضای اولیه یا لنفاوی زایا (مغز استخوان و تیموس) که محل بلوغ لنفوسیت‌ها هستند، و اعضای لنفاوی ثانویه یا محیطی (طحال، گره‌های لنفی و سیستم ایمنی مخاطی و پوستی) که محل فعال‌شدن لنفوسیت‌ها توسط آنتی‌ژن‌ها می‌باشند، تقسیم کرد.
- مغز استخوان شامل سلول‌های بنیادی برای تمام سلول‌های خون از جمله لنفوسیت‌ها می‌باشد و در واقع جایگاه بلوغ تمام انواع سلول‌ها به غیر از سلول‌های T می‌باشد که در تیموس بالغ می‌شوند.
- مایع خارج سلولی (لنف) به طور دائم از بافت‌ها از طریق عروق لنفاتیک درناژ می‌شود و به گره‌های لنفی و در نهایت خون می‌ریزد. آنتی‌ژن‌های میکروبی در شکل محلول و درون DCها در لنف به گره‌های لنفی حمل می‌شوند و در این مکان توسط لنفوسیت‌ها شناسایی می‌شوند.
- گره‌های لنفی، اندام‌های لنفاوی ثانویه کپسول‌دار می‌باشند که سراسر بدن در امتداد عروق لنفاتیک قرار دارند و جایگاهی می‌باشند که سلول‌های B و T بکر به آنتی‌ژن‌های جمع‌آوری شده از بافت‌های محیطی توسط

لنف پاسخ می‌دهند.

- طحال یک اندام کپسول‌دار در حفرهٔ شکم می‌باشد و جایگاهی است که سلول‌های خونی پیر یا اپسونیزه شده از گردش خون برداشته می‌شوند و در آنجا لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های حمل شده در خون پاسخ می‌دهند.
- هم گره‌های لنفی و هم پولپ سفید طحال به نواحی سلول B (فولیکول‌ها) و نواحی سلول T سازماندهی شده‌اند. نواحی سلول T جایگاه‌های استقرار DCهای بالغ نیز می‌باشند که در واقع سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن تخصص‌یافته برای فعال‌شدن سلول‌های T بکر هستند.
- سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی میوفیبروبلاست‌های تخصص یافته‌ای هستند که در اندام‌های لنفاوی ثانویه یافت می‌شوند. این سلول‌ها برای سازمان‌یابی و عملکرد این اندام‌ها ضروری هستند. FRC ها کموکاین تولید می‌کنند و مجاری FRC را تشکیل می‌دهند و هر دوی این عملکردها برای حرکت جهت‌دار لنفوسیت‌ها و DCها درون اندام‌ها و جدایی سلول‌های B و T لازم هستند. سلول‌های دندریتیک فولیکولار با FRCها مرتبط هستند و برای ساختار و عملکرد فولیکول سلول B مورد نیاز است.
- تکامل بافت‌های لنفاوی ثانویه به سایتوکاین‌ها و سلول‌های القاگر بافت لنفاوی وابسته است.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Cells of the Immune System

Amon L, Lehmann CHK, Heger L, et al. The ontogenetic path of human dendritic cells. *Mol Immunol*. 2020;120:122–129.

*Cooper MD, Raymond DA, Peterson RD, et al. The functions of the thymus system and the bursa system in the chicken. *J Exp Med*. 1966;123:75–106; and Miller JF. Immunological function of the thymus. *Lancet*. 1961;2:748–749 *(The discoveries that T and B cell lineages are respectively responsible for cell-mediated and humoral immunity.)*

Eisenbarth SC. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:89–103.

Fan X, Rudensky AY. Hallmarks of tissue-resident lymphocytes. *Cell*. 2016;164:1198–1211.

Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity*. 2016;44:439–449.

Guilliams M, Mildner A, Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity*. 2018;49:595–613.

Guilliams M, Ginhoux F, Jakubzick C, et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:571–578.

Hume DA, Irvine KM, Pridans C. The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages. *Trends Immunol*. 2019;40:98–112.

Lavin Y, Mortha A, Rahman A, Merad M. Regulation of macrophage development and function in peripheral tissues. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:731–744.

Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. The ontogeny of a neutrophil: mechanisms of granulopoiesis and homeostasis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2018;82: e00057-17.

Mildner A, Jung S. Development and function of dendritic cell subsets. *Immunity*. 2014;40:642–656.

Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:471–485.

Tissues of the Immune System

Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity*. 2013;39:806–818.

Farley AM, Morris LX, Vroegindeweij E, et al. Dynamics of thymus organogenesis and colonization in early human development. *Development*. 2013;140:2015–2026.

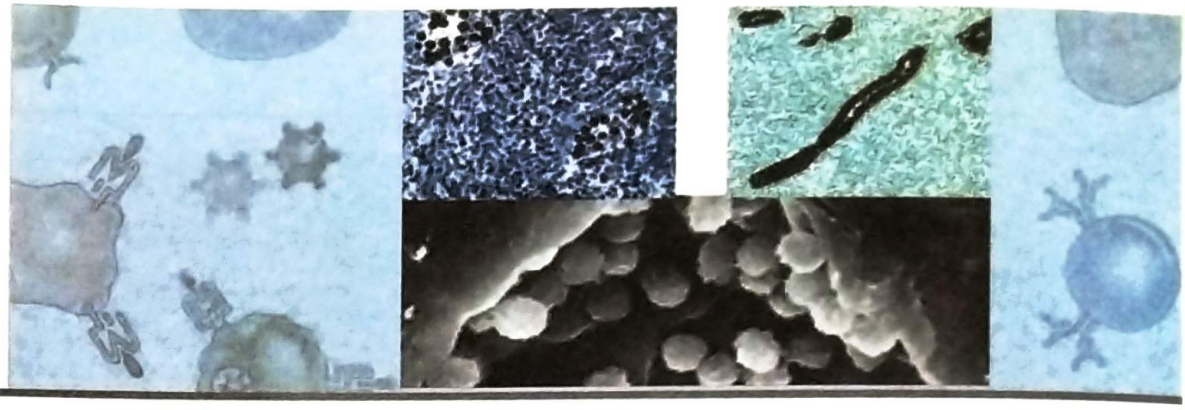
Fletcher AL, Acton SE, Knoblich K. Lymph node fibroblastic reticular cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:350–361.

Grant SM, Lou M, Yao L, et al. The lymph node at a glance: how spatial organization optimizes the immune response. *J Cell Sci*. 2020;133:jcs241828.

Krishnamurty AT, Turley SJ. Lymph node stromal cells: cartographers of the immune system. *Nat Immunol*. 2020;21:369–380.

Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. Structure and function of the immune system in the spleen. *Sci Immunol*. 2019;4: eaau6085.

Petrova TV, Koh GY. Organ-specific lymphatic vasculature: from development to pathophysiology. *J Exp Med*. 2018;215:35–49.



فصل ۳

گردش لکوسیتی و مهاجرت به بافت‌ها

مروری بر مهاجرت لکوسیتی ۶۷
مولکول‌های چسبان روی لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال دخیل در فراخوانی لکوسیتی ۶۷
سلکتین‌ها و لیگاندهای سلکتین‌ها ۶۷
اینتگرین‌ها و لیگاندهای اینتگرین ۷۰
کموکاین‌ها و پذیرنده‌های کموکاینی ۷۳
ساختار، تولید و پذیرنده‌های کموکاینی ۷۳
اعمال کموکاین‌ها ۷۴
سایر جاذب‌های شیمیایی و پذیرنده‌های آنها ۷۵
واکنش‌های متقابل لکوسیت ـ اندوتلیال و فراخوانی لکوسیت به بافت ۷۶
مهاجرت نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به مناطق عفونت یا آسیب بافتی ۷۸
مهاجرت و بازگردش لنفوسیت‌های T ۷۸
بازگردش لنفوسیت‌های T بکر بین خون و اندام‌های لنفاوی ثانویه ۸۰
بازگردش سلول‌های T در سایر بافت‌های لنفاوی ۸۵
مهاجرت لنفوسیت‌های T مجری به محل‌های عفونت ۸۶
مهاجرت سلول T خاطره‌ای ۸۷
مهاجرت لنفوسیت‌های B ۸۷
بازگردش سلول‌های B فولیکولار بکر ۸۷
مهاجرت پلاسمابلاست‌های ترشح کننده آنتی‌بادی و سلول‌های B خاطره ۸۸
خلاصه ۹۰

یک خصوصیت منحصر به فرد سیستم ایمنی که آن را از سایر سیستم‌های فیزیولوژیک در بدن متمایز می‌کند، حرکت مداوم و بسیار تنظیم شده اجزای سلولی اصلی آن از طریق خون به بافت‌ها و اغلب، بازگشت آنها به سمت خون است. این حرکت، سه عملکرد اصلی را انجام می‌دهد (شکل ۱-۳):

- تحویل لکوسیت‌های رده میلوئید (عمدتاً نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها) از گردش خون به محل‌های بافتی عفونت یا آسیب‌دیده، جایی که سلول‌ها اعمال محافظتی خود را برای حذف پاتوژن‌های عفونی، پاکسازی بافت‌های مرده و ترمیم آسیب انجام می‌دهند.
- تحویل لنفوسیت‌ها از مناطق بلوغ آنها (مغز استخوان یا تیموس) به اندام‌های لنفاوی ثانویه، جایی که آنها آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند و به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند.
- تحویل لنفوسیت‌های اجرایی از اندام‌های لنفاوی ثانویه که در آنها تولید شده‌اند به محل‌های عفونت در هر بافت یعنی جایی که اعمال حفاظتی خود را انجام می‌دهند.

از آنجایی که سلول‌های سیستم ایمنی می‌توانند در سراسر بدن منتشر گردند گاهی ممکن است پاسخ ایمنی در یک نقطه آغاز اما در محلی دوردست فعال گردد. به بیان دیگر، پاسخ ایمنی به دو فرم موضعی و سیستمیک وجود دارد. مهاجرت یک لکوسیت به خارج از خون و به داخل یک

بافت خاص یا یک منطقه عفونت یا آسیب، اغلب **لانه‌گزینی** لکوسیتی (leukocyte homing) نامیده می‌شود و فرآیند کلی حرکت لکوسیت از خون به بافت‌ها **مهاجرت** (migration) یا **فراخوانی** (ricruitment) نامیده می‌شود. توانایی لنفوسیت‌ها در لانه‌گزینی مکرر در اندام‌های لنفاوی ثانویه، که به طور موقت در آنجا ساکن می‌شوند، و بازگشت به خون **بازگردش** (recirculation) نامیده می‌شود. فراخوانی لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسما از خون به مناطق عفونت و آسیب بافتی یک جزء مهم از فرآیند **التهاب** (inflamation) می‌باشد. التهاب با شناسایی میکروب‌ها و بافت‌های مرده در پاسخ‌های ایمنی ذاتی آغاز می‌شود و در خلال پاسخ‌های ایمنی آداپتیو سامان می‌یابد و طولانی می‌شود. پاسخ التهابی، سلول‌ها و مولکول‌های دفاعی میزبان را به مناطقی که در آنها عوامل آزاردهنده نیاز به مقابله دارند، تحویل می‌دهد. همین فرآیند مسئول ایجاد آسیب بافتی است و عامل زمینه‌ای بسیاری از بیماری‌های مهم است. ما به التهاب در زمینه ایمنی ذاتی در فصل ۴ و در بحث بیماری‌های التهابی در فصل ۱۹ باز خواهیم گشت.

مروری بر مهاجرت لکوسیتی

لانه‌گزینی و فراخوانی لکوسیتی به هر بافت به وسیلهٔ چند اصل مشترک کنترل می‌شوند.

- لنفوسیت‌های بکر به طور پیوسته عمدتاً به بافت‌های لنفوئیدی ثانویه مهاجرت می‌کنند، در حالی که لنفوسیت‌هایی که قبلاً توسط آنتی‌ژن فعال شده‌اند (مانند لنفوسیت‌های اجرایی) و همچنین لکوسیت‌های میلوئیدی ترجیحاً به بافت‌هایی که در آنها عفونت یا آسیبی وجود دارد، لانه‌گزینی می‌کنند. لنفوسیت‌های خاطره به اندام‌های لنفاوی، بافت‌های مخاطی، پوست و دیگر بافت‌ها مهاجرت می‌کنند.
- فراخوانی و لانه‌گزینی لکوسیت به چسبندگی گذرای لکوسیت‌ها به اندوتلیال پوشاننده عروق خونی وابسته است، فرآیندی که در آن مولکول‌های روی سطوح لکوسیت‌ها (مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی) و سلول‌های اندوتلیال (مولکول‌های چسبان و کموکاین‌ها) نقش دارند.
- سلول‌های اندوتلیال در مناطق عفونت و آسیب بافتی توسط سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های نگهبان (sentinel) در بافت (شامل سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها) فعال می‌شوند که باعث القای افزایش بروز مولکول‌های چسبندگی و کموکاین‌ها می‌شود. فعال‌شدن اندوتلیال منجر به افزایش چسبندگی سلول‌های اندوتلیال برای لکوسیت‌های میلوئیدی و لنفوسیت‌های فعال شده در گردش می‌گردد.
- از آنجا که میکروب‌ها و نسوج نکروزی بروز مولکول‌هایی را که واسطه چسبندگی لکوسیت - آندوتلیال هستند در موضع عفونت یا آسیب تحریک می‌نمایند، لکوسیت‌های مجری هر زمان و هر کجا که نیاز هست از طریق آندوتلیوم مهاجرت می‌کنند.

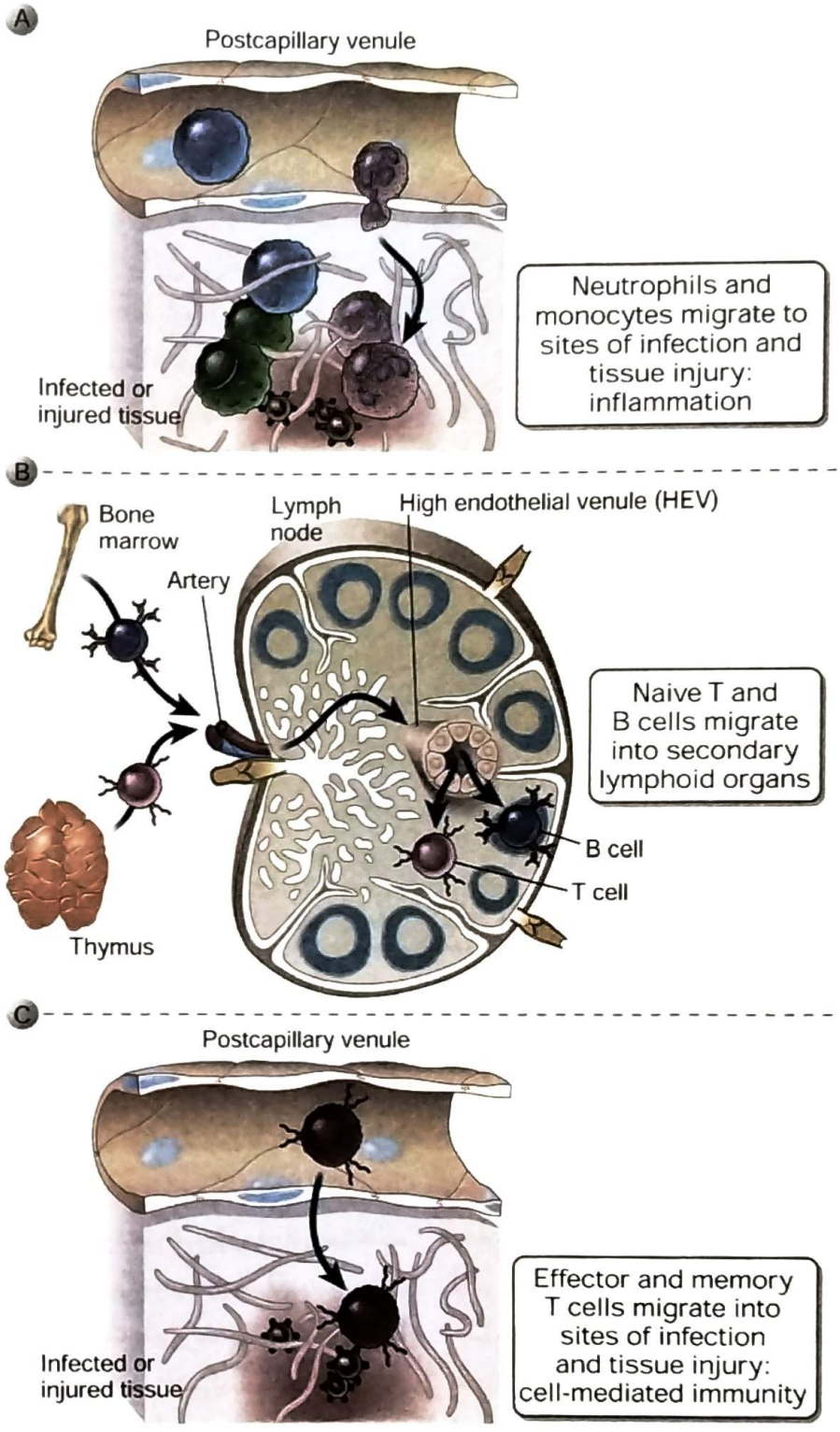
یک فرآیند پایه مشابه برای لانه‌گزینی انواع مختلف لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های بکر و اجرایی) به انواع مختلف بافت‌ها (اندام‌های لنفاوی ثانویه، بافت‌های عفونی) اتفاق می‌افتد، اگرچه کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبان اختصاصی متنوع هستند به صورتی که منجر به الگوهای مهاجرتی مجزا برای انواع مختلف سلول‌ها می‌شوند. قبل از توصیف فرآیند، ما خصوصیات و اعمال مولکول‌های چسبان و کموکاین‌هایی که در فراخوانی لکوسیتی درگیر هستند را مورد بحث قرار خواهیم داد.

مولکول‌های چسبان روی لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال دخیل در فراخوانی لکوسیتی

چسبیدن لکوسیت‌های درگردش به سلول‌های اندوتلیال عروقی توسط دو کلاس از مولکول‌ها به نام سلکتین‌ها و اینتگرین‌ها و لیگاندهای آنها انجام می‌شود. بروز این مولکول‌ها بین انواع مختلف لکوسیت‌ها و در عروق خونی مناطق مختلف متفاوت است.

سلکتین‌ها و لیگاندهای سلکتین‌ها

سلکتین‌ها، مولکول‌های چسبان متصل شونده به کربوهیدرات در غشاء پلاسمایی هستند که مرحله اولیه، چسبندگی با میل پیوندی کم لکوسیت‌های درگردش به



شکل ۱-۳. عملکردهای اصلی که توسط مهاجرت لکوسیتی از خون به بافت‌ها انجام می‌شود. A. نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌هایی که در مغز استخوان ایجاد می‌شوند در خون گردش می‌کنند و به مناطق بافتی عفونت و آسیب، فراخوانی می‌شوند، جایی که پاتوژن‌های عفونی را حذف می‌کنند، بافت‌های مرده را پاکسازی می‌کنند و آسیب را ترمیم می‌نمایند. **B.** لنفوسیت‌های بکر که در مغز استخوان یا تیموس ایجاد می‌شوند به اندام‌های لنفاوی ثانویه همانند گره‌های لنفی (یا طحال که نشان داده نشده است) لانه‌گزینی می‌کنند، جایی که توسط آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شوند و به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند. **C.** لنفوسیت‌های اجرایی که در اندام‌های لنفاوی ثانویه ایجاد می‌شوند به مناطق بافتی عفونی مهاجرت می‌کنند، جایی که در دفاع میکروبی شرکت می‌نمایند. لنفوسیت‌های خاطره (نشان داده نشده است) از میان اندام‌های لنفاوی ثانویه و بافت سالم یا عفونی مهاجرت می‌کنند.

شده در حین انعقاد خون، به سرعت در سطح لومینال سلول منتشر می‌گردد. E-selectin در عرض ۱ تا ۲ ساعت در پاسخ به سایتوکاین‌های اینترلوکین ـ ۱ (IL-1) و فاکتور نکروز توموری (TNF) که توسط سلول‌های sentinel (نگهبان) بافت (DCها و ماکروفاژها) در پاسخ به عفونت تولید می‌شوند، ساخته شده و بر سطح سلول اندوتلیال بارز می‌شود. فرآورده‌های میکروبی همانند لیپوپلی‌ساکارید (LPS) همچنین بیان E-selectin را بر سطح سلول‌های اندوتلیال تحریک می‌کنند. در مورد IL-1، TNF و LPS در بحث التهاب در فصل ۴ بحث خواهیم نمود.

لیگاندهای سطح لکوسیت‌ها که به E-selectin و P-selectin روی سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند، گروه‌های کربوهیدراتی سیالیله شدهٔ پیچیده‌ای هستند که با خانواده lewis X یا lewis A مولکول‌های گروه خونی مرتبط می‌باشند. این ساختارهای شیمیایی روی گلیکوپروتئین‌های سطوح مختلف گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و برخی سلول‌های T خاطره یا اجرایی فعال شده حضور دارند. نمونه‌ای که در این گروه بهتر از بقیه شناخته شده است، تتراساکارید سیالیل لوئیس X (sLeX) می‌باشد (این ساختار در ابتدا به عنوان یک آنتی‌ژن بر روی گلبول‌های قرمز خون در مطالعه‌ای که بر روی افراد مشابه از نظر ژنتیکی انجام پذیرفت، در خانوادای به نام لوئیس شناسایی شد). یک گلیکوپروتئین غشاء لکوسیتی به نام لیگاند ۱ گلیکوپروتئین P-selectin (PSGL-1) پس از ترجمه تغییر می‌یابد تا سیالیل لوئیس X را که مهم‌ترین لیگاند کربوهیدراتی سلکتین P است عرضه نماید. مولکول‌های مختلف متعددی می‌توانند لیگاندهای کربوهیدراتی را برای E-selectin عرضه نمایند که شامل گلیکوپروتئین‌های PSGL-1 و لیگاند E-selectin1 و برخی گلیکولیپیدها می‌باشند.

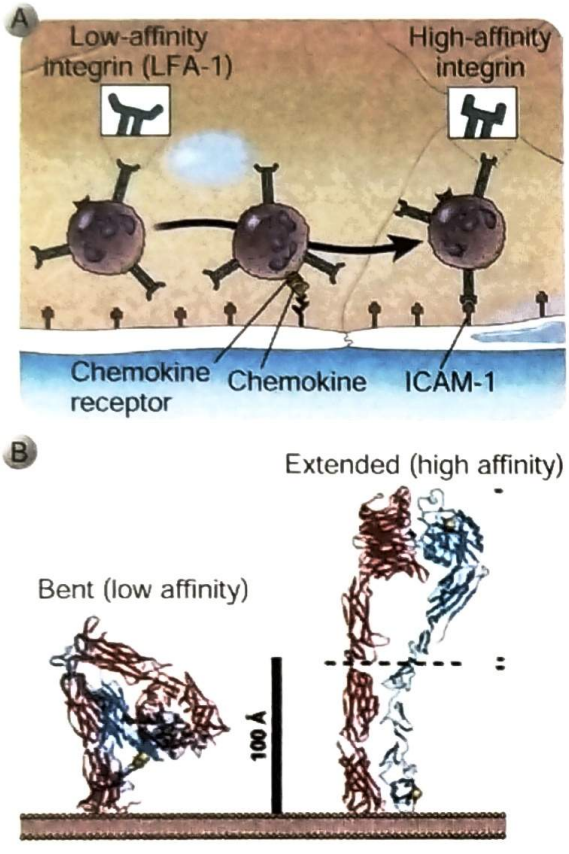
selectin سوم، به نام **L-selectin** (CD62L) بر سطح لکوسیت‌ها و نه سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شود. لیگاندهای L-selectin، سیالوموسین‌هایی هستند که روی سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند و بروز آنها با فعال‌سازی سایتوکاینی سلول‌ها افزایش می‌یابد. یک شاخص شناسایی اصلی موجود بر روی این سیالوموسین‌ها که باعث اتصال L-selectin به آنها می‌شود، سیالیل ۶ سولفولوئیس X (sialyl 6-sulfo lewis X) است. بیان این لیگاند بر سطح سلول‌های اندوتلیال تحت اثر IL-1، TNF و سایر سایتوکاین‌های التهابی افزایش می‌یابد لذا L-selectin روی نوتروفیل‌ها، چسبیدن این سلول‌ها را به سلول‌های اندوتلیال در محل‌های التهاب افزایش می‌دهد. در ایمنی آداپتیو، L-selectin برای لنفوسیت‌های T و B بکر جهت لانه‌گزینی به گره‌های لنفی از طریق رگ‌های خونی تخصص یافته به نام **وریدچه‌های اندوتلیال بلند** (high endothelial venules) اهمیت دارد. لیگاندهای سیالوموسینی روی HEV که به L-selectin روی لنفوسیت‌های بکر متصل می‌شوند مجموعاً ادرسین‌های گره محیطی (PNAd) نامیده می‌شوند. لکوسیت‌هایی که L-selectin و لیگاندهای کربوهیدراتی برای P-selectin و E-selectin را در سر میکروویلی‌های خود بارز می‌کنند، واکنش‌های متقابل با مولکول‌های روی سطح سلول اندوتلیالی را تسهیل می‌نمایند.

اینتگرین‌ها و لیگاندهای اینتگرین

اینتگرین‌ها، پروتئین‌های سطح سلولی هستند که چسبندگی سلول‌ها به سایر سلول‌ها یا به ماتریکس خارج سلولی را از طریق اتصال متقابل اختصاصی با انواع لیگاندها انجام می‌دهند. بیش از ۳۰ اینتگرین مختلف وجود دارد، تمامی آنها هترودایمر بوده و شامل یکی از بیش از ۱۵ نوع زنجیره‌های α و یکی از ۷ نوع زنجیره‌های β را دارند. سرهای کروی خارج سلولی هر دو زنجیره در اتصال به لیگاند شرکت می‌کنند. دومین‌های سیتوپلاسمی اینتگرین‌ها با اجزاء اسکلت سلولی (شامل وینکولین، تالین، اکتین، اکتینین-α و تروپومیوزین) واکنش متقابل می‌دهند. نام اینتگرین برای این خانواده پروتئینی از این ایده مشتق شده است که آنها سیگنال‌های تولید شده پس از اتصال به لیگاندهای خارج سلولی را با حرکت وابسته به اسکلت سلولی، تغییر شکل و پاسخ‌های فاگوسیتیک هماهنگ را درهم آمیخته integrate می‌کنند. اگرچه تمرکز ما روی اعمال چسبندگی لکوسیتی اینتگرین‌هاست این مولکول‌ها عملکردهای بیولوژیکی بیشتری نظیر چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های اپی‌تلیال و چسبنگی و تجمع پلاکت‌ها حین انعقاد خون، دارند. سایتوکاین‌های التهابی و سایر سیگنال‌ها منجر به افزایش بیان لیگاندهای اینتگرین بر سطح سلول‌های اندوتلیال و نیز افزایش میل اتصالی اینتگرین‌های سطح لکوسیت‌ها شده،

لذا باعث افزایش چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیوم در محل‌های التهاب می‌گردند.

در سیستم ایمنی، مهمترین اینتگرین‌ها، دو اینتگرین هستند که در سلول‌های میلوئیدی و لکوسیت‌ها بروز می‌یابند، **LFA-1** (leukocyte function-associated antigen 1 به طور دقیق‌تر $\beta_2\alpha_L$ یا CD11aCD18) و **VLA-4** (very late antigen 4 یا $\beta_1\alpha_4$ یا CD49dCD29) نام دارند (جدول ۱-۳ را ببینید). یک لیگاند مهم برای LFA-1، مولکول چسبان داخل سلولی ۱ (intercellular adhesion molecule-1، **ICAM-1**، CD54) است که یک گلیکوپروتئین غشایی بارز شده روی سلول‌های اندوتلیال فعال شده توسط سایتوکاین و روی انواع دیگر سلول‌ها است که شامل لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و اکثر سلول‌های اپی‌تلیالی می‌باشند. قسمت خارج سلولی ICAM-1 از دومین‌های حلقوی به نام دومین‌های ایمونوگلبولین (Ig) تشکیل شده است که از لحاظ توالی و خصوصیات ساختار با دومین‌های یافت شده در مولکول‌های ایمونوگلبولین (Ig) تشابه دارند. بسیاری از پروتئین‌ها در سیستم ایمنی حاوی دومین‌های Ig هستند و به خانواده بزرگ Ig superfamily تعلق دارند (فصل ۹ را ببینید). اتصال LFA-1 به **ICAM-1** برای واکنش‌های متقابل اندوتلیال ـ لکوسیت (که بعداً بحث می‌شود) و واکنش‌های متقابل سلول T با سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (فصل ۶ را ببینید) مهم است. دو لیگاند دیگر خانواده بزرگ Ig برای LFA-1، ICAM-2 که روی سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شود و ICAM3 که روی لنفوسیت‌ها بارز می‌شوند، هستند. VLA-4 به مولکول ۱ چسبان سلول عروقی (vascular cell adhesion molecule 1- **VCAM-1**, CD106) که یک پروتئین خانواده بزرگ Ig بوده و روی سلول‌های اندوتلیال فعال شده در اثر سایتوکاین‌ها، در برخی از بافت‌ها بارز می‌شود، متصل می‌گردد. سایر اینتگرین‌ها نیز نقش‌هایی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو بازی می‌کنند. برای مثال **MAC1** ($\beta_2\alpha$M CD11bCD18) یا پذیرندهٔ کمپلمان ۳ [CR3]) روی مونوسیت‌های در گردش به ICAM-1 متصل می‌شود و چسبندگی به اندوتلیوم را میانجی‌گری می‌کند. Mac-1 همچنین به عنوان یک پذیرنده کمپلمان عمل می‌کند نظیر اینتگرین دیگری از



شکل ۲-۳. فعال‌شدن اینتگرین. A. اینتگرین‌ها روی لکوسیت‌های خونی معمولاً در حالت با میل پیوندی کم هستند. اگر یک لکوسیت در نزدیک یک سلول اندوتلیال قرار گیرد همانند وقتی که حرکت وابسته به سلکتین لکوسیت‌ها روی سلول‌های اندوتلیال رخ می‌دهد، کموکاین‌هایی که روی سطح اندوتلیال بارز می‌شوند می‌توانند به پذیرنده‌های کموکاینی روی لکوسیت‌ها متصل شوند. سپس سیگنال‌رسانی پذیرنده کموکاینی اتفاق می‌افتد که اینتگرین‌های لکوسیتی را فعال می‌سازد و میل پیوندی آنها را برای لیگاندهای آنها روی سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌دهد. **B.** دیاگرام‌های روبانی روی اشکال خم شده و گسترش یافته یک اینتگرین لکوسیتی نمایش داده شده‌اند که مربوط به وضعیت‌های با میل پیوندی کم و بالا به ترتیب می‌باشند.

خانوادهٔ β_2 که به نام CD11cCD18 ($\alpha_x\beta_2$ پذیرنده کمپلمان ۴ [CR4]) شناخته می‌شود؛ هر دو به ذرات اپسونیزه شده با محصولی از فعال‌شدن کمپلمان به نام قطعهٔ C3b غیرفعال شده (iC3b) متصل می‌شوند (در فصل‌های ۴ و ۱۳ بحث شده است) و بنابراین فاگوسیتوز میکروب‌ها را افزایش می‌دهد. CD11cCD18 عمدتاً بر روی DCها بارز می‌شوند اما روی سایر سلول‌های میلوئیدی و سلول‌های B فعال نیز

جدول ۲-۳. کموکاین‌ها و پذیرنده‌های کموکاینی انتخاب شده

کموکاین	نام اصلی	پذیرنده کموکاین	عملکرد اصلی
کموکاین‌ها CC	MCP-1	CCR2	فراخوانی مختلط لکوسیتی
CCL2			
CCL3	MIP-1α	CCR1, CCR5	فراخوانی مختلط لکوسیتی
CCL4	MIP-1β	CCR5	فراخوانی سلول T، سلول دندریتیک، مونوسیت و NK؛ کمک‌پذیرنده HIV
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	فراخوانی مختلط لکوسیتی
CCL11	Eotaxin	CCR3	فراخوانی ائوزینوفیل، بازوفیل و Th2
CCL17	TARC	CCR4	فراخوانی سلول T
CCL19	MIP-β/ELC	CCR7	مهاجرت سلول T و سلول دندریتیک به مناطق پارافولیکولار گره‌های لنفی
CCL21	SLC	CCR7	مهاجرت سلول T و سلول دندریتیک به مناطق پارافولیکولار گره‌های لنفی
CCL22	MDC	CCR4	فراخوانی سلول T و NK
CCL25	TECK	CCR9	فراخوانی لنفوسیت به روده
CCL27	CTACK	CCR10	فراخوانی سلول T به پوست
کموکاین‌های CXC			
CxCL1	GROα	CXCR2	فراخوانی نوتروفیل
CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2	فراخوانی نوتروفیل
CXCL9	Mig	CXCR3	فراخوانی سلول T اجرایی
CXCL10	IP-10	CXCR3	فراخوانی سلول T اجرایی
CXCL12	SDF-1	CXCR4	مهاجرت سلول‌های B و T به گره لنفی و مهاجرت پلاسماسل به مغز استخوان
CXCL13	BCA-1	CXCR5	مهاجرت سلول B به گره‌های لنفی و فولیکول‌ها، مهاجرت سلول T یاریگر فولیکولار به فولیکول‌ها
کموکاین‌های C			
XCL1	لنفوتاکتین	XCR1	فراخوانی سلول T و سلول NK
کموکاین‌های CX_3C			
CX_3CL1	فراکتالکین fractalkine	CX_3CR1	فراخوانی سلول T، سلول NK و مونوسیت

می‌توانند بارز گردند. بروز این اینتگرین به DCها کمک می‌کند تا سلول‌های آپوپتوتیک را ببلعند. اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ روی لنفوسیت‌های لانه‌گزین در مخاط بارز شده و به پروتئین اندوتلیال MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhision molecule-1) متصل می‌شود. $\alpha_E\beta_7$ (CD103) یک اینتگرین است که به مولکول چسبان اپی‌تلیالی به نام E-cadherin متصل می‌شود. $\alpha_E B_7$ روی زیرردهای از سلول‌های T و DC یافت شده در لایه‌های اپیتلیال مخاط بارز می‌شود.

اینتگرین‌ها به سرعت میل اتصالی به لیگاند خود را

در پاسخ به سیگنال‌های داخل سلولی افزایش می‌دهند این روند در تمام لکوسیت‌ها با واسطهٔ اتصال کموکاین به رسپتورش و در سلول‌های T با واسطهٔ اتصال آنتی‌ژن به رسپتور آنتی‌ژنی رخ می‌دهد. درگیرشدن پذیرنده کموکاینی و پذیرنده آنتی‌ژنی در سلول‌ها، مسیرهای سیگنال‌رسانی را آغاز می‌کند (با جزئیات بیشتر در فصل ۷ توضیح داده می‌شوند) که منجر به همراهی پروتئین‌های کوچک GTPase خانواده RAP و پروتئین‌های واکنش‌دهنده با اسکلت سلولی با دم‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های اینتگرین می‌شوند. این موضوع باعث تغییرات فضایی در دومین‌های خارج سلولی اینتگرین‌ها شده که منجر به افزایش میل پیوندی می‌گردد (شکل ۲-۳). در حالتی که میل پیوندی کم است، ساقه‌های دومین‌های خارج سلولی هر زیرواحد اینتگرین به جلو خم شده و سرهای کروی اتصال‌یابنده به لیگاند به غشاء نزدیک می‌شوند. در پاسخ به تغییرات دم سیتوپلاسمی، ساقه‌ها گسترش می‌یابند به طوری که سرهای کروی از غشاء دور شده و در وضعیتی قرار می‌گیرند که به صورت مؤثرتری با لیگاندهای خود وارد واکنش شوند. فرآیندی که سیگنال‌های داخل سلولی در پاسخ به کموکاین‌ها یا آنتی‌ژن تولید شده باعث تغییر عملکردهای اتصالی دومن خارج سلولی اینتگرین‌ها می‌شود سیگنالینگ داخل به خارج (inside-out signaling) نام دارد.

کموکاین‌ها همچنین تجمع اینتگرین‌ها را بر سطح لکوسیت‌ها القاء می‌نمایند. این موضوع باعث افزایش غلظت موضعی اینتگرین‌ها در محل‌های برهم‌کنش با سلول‌های اندوتلیال، جایی که کموکاین‌ها بارز شده‌اند می‌شود که منجر به افزایش قدرت اتصال (اویدیتی) اینتگرین با سلول‌های اندوتلیال می‌شود.

کموکاین‌ها و پذیرنده‌های کموکاینی

کموکاین‌ها یک خانواده بزرگ از سایتوکاین‌های هومولوگ از نظر ساختاری هستند که حرکت لکوسیتی را تحریک می‌کنند و مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به بافت‌ها را تنظیم می‌نمایند. کموکاین‌ها حرکت لکوسیت‌ها را در امتداد شیب غلظت پروتئین ترشح شده به سمت منبع ترشح کننده، پروسه‌ای که کموتاکسی (یا جذب شیمیایی) نام دارد، تحریک می‌کنند. نام کموکاین مخفف "سایتوکاین کموتاکتیک" است. ما قبلاً به نقش کموکاین‌ها در ساماندهی بافتهای لنفاوی در فصل ۲ اشاره کردیم و اکنون به خصوصیات کلی این خانواده از سایتوکاین‌ها و نقش‌های متعدد آنها را در ایمنی ذاتی و آداپتیو خواهیم پرداخت. جدول ۲-۳ خصوصیات اصلی برخی کموکاین‌ها و پذیرنده‌هایشان را خلاصه می‌کند.

ساختار، تولید و پذیرنده‌های کموکاینی

عمدهٔ کموکاین‌ها پلی‌پپتیدهای ۸ تا ۱۰ کیلودالتونی هستند که شامل دو حلقه دی‌سولفید داخلی و چهار ریشهٔ سیستئین که مسئول تشکیل ساختار سوم آنهاست، می‌باشند. ۴۷ کموکاین انسانی وجود دارد که در چهار خانواده براساس محل و تعداد دو عدد از واحدهای سیستئین حفاظت شده طبقه‌بندی می‌شوند. دو خانواده اصلی شامل کموکاین‌های CC (همچنین β نیز نام دارند) هستند که در آنها واحدهای سیستئین مجاور هم هستند و خانواده CXC (یا α) که در آنها این واحدها با یک آمینواسید دیگر از هم جدا می‌شوند. در انسان‌ها و موش‌ها، ژن‌های کد کنندهٔ اکثر CC یا CXC کموکاین‌ها روی دسته‌های مجزا در کروموزوم‌های متفاوت کد می‌شوند. تعداد کمی از کموکاین‌ها یک سیستئین منفرد (خانواده C) یا دو سیستئین جدا شده به وسیله سه اسید آمینه (CX_3C) دارند. دو نوع ساختمان متفاوت کموکاین CXC وجود دارد، برخی دارای سکانس‌های آمینواسیدی گلوتامیک اسید-لوسین-آرژینین (موتیف ELR نامیده می‌شود) قبل از اولین سیستئین در موتیف CXC می‌باشند و برخی دیگر فاقد موتیف ELR می‌باشند. کموکاین‌های CXC دارای موتیف ELR از مهاجرت نوتروفیل‌ها حمایت می‌کنند. دیگر کموکاین‌های CXC و CC بر روی مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها عمل می‌کنند. کموکاین‌ها در ابتدا براساس چگونگی شناخته‌شدن و پاسخ‌هایی که ایجاد می‌کردند نام‌گذاری می‌شدند، اما یک سیستم نام‌گذاری استاندارد براساس این که کموکاین‌ها به چه پذیرنده‌هایی متصل می‌شوند (جدول ۲-۳ را ببینید) مورد استفاده قرار گرفته است. کموکاین‌های CC را CCL_1 وابسته به CCL_{28} و کموکاین‌های CXC را $CXCL_1$ وابسته به $CXCL_{17}$ می‌نامند.

کموکاین‌ها از طریق واحدهای دی‌ساکارید تکرار شوندهٔ

N-استیل لاکتوز آمین سولفاته محکم به گلیکوز آمینوگلیکان متصل می‌شوند و در اینجا بسته به طول زنجیرهٔ تکرار شونده و الگوی سولفاته شدنشان مشخص می‌شوند. این گلیکوزآمینوگلیکان‌ها بر روی سطح سلول‌های اندوتلیال و یا در ماتریکس خارج عروقی، کموکاین‌های متصل به گیرندهٔ کموکاینی را که در سطح سلول‌های در حال مهاجرت بیان می‌شود، نشان می‌دهند.

کموکاین‌های زیرخانواده‌های CC و CXC توسط لکوسیت‌ها و انواع مختلف سلول‌های بافتی همانند سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال و فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژهای مقیم سایر سلول‌های استرومایی تولید می‌شوند. در بسیاری از این سلول‌ها، ترشح کموکاین‌ها با شناخت میکروب‌ها از طریق پذیرنده‌های سلولی مختلف سیستم ایمنی ذاتی القاء می‌شوند که در فصل ۴ بحث می‌شوند. علاوه بر این، سایتوکاین‌های التهابی، شامل TNF، IL-1 و IL-17، تولید کموکاین را القاء می‌نمایند. کموکاین‌های CC متعددی نیز توسط سلول‌های T فعال شده تولید می‌شوند که ارتباط بین ایمنی آداپتیو و فراخوانی لکوسیت‌های التهابی را برقرار می‌نمایند.

پذیرنده‌های کموکاین‌ها به خانواده بزرگ seven-transmembrane, guanosine triphosphate (GTP)- binding (G) protein-coupled receptor (GPCR) تعلق دارند. این پذیرنده‌ها پاسخ‌های داخل سلولی را از طریق پروتئین‌های G تری‌مریک آغاز می‌نمایند. تمام رسپتورهای کموکاینی مهاجرت سلول‌های ایمنی را از طریق به اشتراک‌گذاری موتیف سکانس آمینواسیدی (DRYLAIV) در انتهای سومین دومین غشاءگذر، که برای تعامل با پروتئین G نیاز است، میانجی‌گری می‌کنند. پروتئین‌های G، تغییرات اسکلت سلولی و پلی‌مریزاسیون فیلامان‌های اکتین و میوزین را تحریک می‌کنند که منجر به افزایش حرکت سلولی می‌شود. همان‌طور که قبلاً بحث شد این سیگنال‌ها همچنین میل پیوندی اینتگرین‌ها برای لیگاندهای آنها را افزایش می‌دهند.

ترکیب‌های متفاوت پذیرنده‌های کموکاینی بر روی انواع مختلف لکوسیت‌ها بارز می‌شوند که منجر به الگوهای مجزای مهاجرت لکوسیت‌ها می‌شوند. ۱۰ پذیرنده مجزا برای کموکاین‌های CC (که از CCR1 تا CCR10 نام‌گذاری شده‌اند)، ۷ تا برای کموکاین‌های CXC (از CXCR1 تا CXCR6 و CXCR8 نام‌گذاری شده‌اند) یکی برای کموکاین C (به نام XCR_1) و یکی برای CX_3CL1 (که CX_3CR1 نیز نامیده می‌شود) وجود دارند (جدول ۲-۳ را ببینید). پذیرنده‌های کموکاینی بر سطح تمامی لکوسیت‌ها بارز می‌شوند و بالاترین تعداد و تنوع روی سلول‌های T دیده می‌شود. پذیرنده‌ها، ویژگی همپوشانی برای کموکاین‌های هر خانواده نشان می‌دهند و الگوی بروز سلولی پذیرنده‌ها تعیین می‌کند که چه نوع سلولی به چه کموکاین‌هایی پاسخ دهند. پذیرنده‌های کموکاین خاص، مخصوصاً CCR5 و CXCR4، به عنوان کمک پذیرنده‌ها برای ورود ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) به درون سلول عمل می‌کنند (فصل ۲۱ را ببینید).

گروهی مجزا از رسپتورهای کموکاینی به نام رسپتورهای کموکاینی آتیپیکال (ACKRs) وجود دارند که در مسیرهای سیگنال‌رسانی پروتئین‌های G هترودایمر که باعث فعال‌شدن لکوسیت‌ها می‌شود مشارکت نمی‌کند اما به جای آن در مهار یا پایان دادن به پاسخ‌های کموکاین‌ها در سلول‌ها دخالت دارند. چهار ACKR انسانی وجود دارد که روی انواع مختلف سلول‌ها بارز شده و همگی به اکثر کموکاین‌های التهابی با میل اتصالی زیاد متصل می‌شوند. یک نوع ACKR خاص، ACKR1 یا DARC، بر روی اریتروسیت‌ها و نیز بر روی اندوتلیوم اختصاصی وریدهای پس‌مویرگی (محل مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به بافت‌ها) یافت شده است. سیگنال ACKRها از طریق یک مسیر وابسته به پروتئین تنظیم کنندهٔ پروتئین- G به نام بتا ارستین (β-arrestin) که به پذیرندهٔ کموکاینی متصل به کموکاین متصل می‌شود عمل کرده و باعث تحریک فرو بردن و تخریب این پذیرنده‌های کموکاینی می‌شود.

اعمال کموکاین‌ها

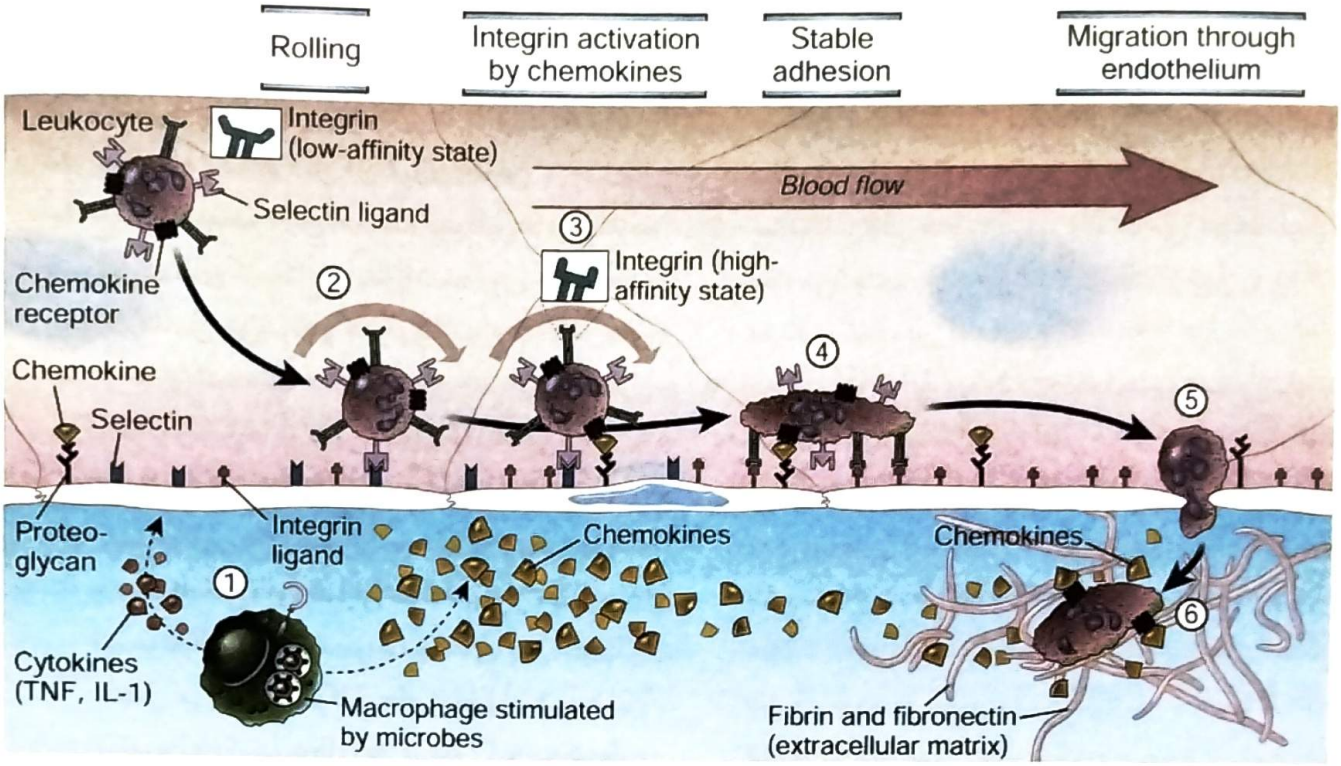
برخی کموکاین‌ها توسط سلول‌ها در پاسخ به محرک‌های خارجی تولید می‌شوند و در واکنش‌های التهابی درگیر می‌شوند. سایر کموکاین‌ها به طور دائم (constitutive) در بافت‌ها تولید می‌شوند و باعث حفظ پراکندگی سلول‌ها در این بافت‌ها نظیر لوکالیزه شدن سلول‌های T

و B درون اندام‌های لنفوئیدی می‌شوند.

- ***در واکنش‌های التهابی، کموکاین‌ها برای فراخوانی لکوسیت‌های در گردش از عروق خونی به مناطق خارج عروقی ضروری هستند.*** کموکاین‌های متفاوت به پذیرنده‌های کموکاینی بارز شده روی سلول‌های مختلف متصل می‌شوند و همراه با انواع مولکول‌های چسبان بارز شده، ماهیت ارتشاح التهابی را کنترل می‌کنند. کموکاین‌ها دو نقش در التهاب ایفا می‌کنند.
  - ***افزایش چسبندگی لکوسیت‌ها به اندوتلیوم.*** کموکاین‌های تولید شده در بافت‌ها به پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات روی سلول‌های اندوتلیالی پوشاننده وریدچه‌های پس مویرگی متصل می‌شوند. کموکاین‌های متصل شده، به این ترتیب به لکوسیت‌های در گردش که به سطوح اندوتلیال از طریق واکنش‌های متقابل مولکول‌های چسبان متصل شده‌اند، نمایانده می‌شوند. عرضه اندوتلیالی، یک غلظت بالای موضعی از کموکاین‌ها را فراهم می‌کند که آنها را قادر می‌سازد که به پذیرنده‌های کموکاینی روی لکوسیت‌ها متصل شوند. سیگنال‌های پذیرنده‌های کموکاینی منجر به افزایش میل پیوندی اینتگرین می‌شود، که نتیجه آن چسبندگی محکم لکوسیت بوده و این یک مرحله حیاتی برای مهاجرت لکوسیت‌ها به خارج از عروق خونی و درون بافت‌های خارج عروقی است.
  - ***مهاجرت لکوسیت‌ها از عروق خونی به جایگاه عفونت یا آسیب بافتی.*** کموکاین‌های تولید شده در بافت‌های خارج عروقی بر روی لکوسیت‌هایی که از میان اندوتلیوم مهاجرت کرده اثر گذاشته و آنها را از گردش خون خارج می‌کنند. لکوسیت‌ها به سمت سلول‌های آلوده و آسیب دیده، جایی که کموکاین‌ها تولید شده و در بیشترین غلظت خود می‌باشند، مهاجرت می‌کنند.
- ***کموکاین‌ها در تکامل اندام‌های لنفاوی دخالت دارند و حرکت لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها را از طریق مناطق مختلف بافت‌های لنفاوی محیطی تنظیم می‌کنند.*** چون این کموکاین‌ها به صورت ترکیبی بارز می‌شوند و ساختار طبیعی بافت را حفظ می‌کنند، به عنوان یک روند هموستازی به آنها اشاره می‌شود. عملکرد کموکاین‌ها در ساماندهی آناتومیک بافت‌های لنفاوی در فصل ۲ مورد بحث قرار گرفته است. برخی سایتوکاین‌های هموستاتیک تحت برخی شرایط التهابی القاء می‌شوند و به مهاجرت لکوسیت‌ها از خون و ورود آنها به بافت کمک می‌کنند.
- ***کموکاین‌ها برای مهاجرت سلول‌های دندریتیک از مناطق عفونی به گره‌های لنفی درناژکننده مورد نیاز هستند.*** سلول‌های دندریتیک فعال شده به وسیله میکروب‌ها در بافت‌های محیطی، سپس به گره‌های لنفی مهاجرت می‌کنند تا لنفوسیت‌های T را از حضور عفونت مطلع سازند (در فصل ۶ مورد بحث قرار گرفت). این مهاجرت به بروز رسپتور کموکاینی CCR7 که به هنگام مواجهه سلول دندریتیک با میکروب‌ها و تولید کموکاین در لنفاتیک‌ها و بافت‌های لنفاوی القاء می‌شود، وابسته است. سلول‌های T بکر نیز CCR7 را بیان می‌کنند و این موضوع توضیح می‌دهد که چگونه سلول‌های دندریتیک و سلول‌های T بکر در یک مکان مشابه در گره‌های لنفی لوکالیزه می‌شوند و به سلول‌های دندریتیک این توانایی را می‌دهد که آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T عرضه کنند.

سایر جاذب‌های شیمیایی و پذیرنده‌های آنها

چندین نوع مولکول دیگر در سیستم ایمنی، عملکردی مشابه کموکاین‌ها ایفا کرده، باعث مهاجرت لکوسیت‌ها به موضع التهاب، حرکت مستقیم آنها در بافت‌ها و نیز تفکیک فضایی لنفوسیت‌ها در اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌گردند. قطعات C3a و C5a کمپلمان که توسط فعال‌شدن کمپلمان تولید می‌شوند (در بخش ۴ و ۱۳ توضیح داده می‌شود)، و نیز لکوترین B4 (LTB4)، متابولیت آراشیدونیک اسید، جاذب‌های شیمیایی مهمی هستند که مهاجرت نوتروفیل و مونوسیت در طول پاسخ التهابی حاد را تقویت می‌کنند. سایر مولکول‌های لیپیدی، نقش مهمی در حرکت لنفوسیت‌ها و سلول‌های DC در گره‌های لنفی، طحال و بافت‌های لنفاوی موکوس دارند. این مولکول‌ها شامل اسفنگوزین ۱- فسفات، یک لیپید مورد نیاز جهت خروج لنفوسیت‌ها از اندام‌های



شکل ۳-۳. واکنش‌های متقابل لکوسیت ـ اندوتلیال چند مرحله‌ای که فراخوانی لکوسیتی را به بافت‌ها میانجی‌گری می‌کنند. ۱) تولید سایتوکاین در مناطق عفونت و آسیب بافتی، ۲) غلطیدن لکوسیت‌ها به واسطهٔ سلکتین، ۳) افزایش میل اتصالی اینتگرین، ۴) اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم به واسطهٔ اینتگرین، ۵) مهاجرت لکوسیت‌ها از میان سلول‌های اندوتلیال، ۶) مهاجرت لکوسیت‌ها به محل عفونت و آسیب بافتی.

لنفاوی که بعداً در این فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت، و نیز اکسی‌استرول که در سازماندهی فولیکول‌های لنفاوی و حرکت سلول‌های B در طول واکنش مراکز زایگر نقش دارند، می‌باشند که در فصل ۱۲ مورد بحث قرار می‌گیرد. تمام این مولکول‌های جاذب شیمیایی، نظیر کموکاین‌ها، به GPCR اختصاصی خود که بر سطح لکوسیت‌ها بارز شده، متصل می‌شوند.

واکنش‌های متقابل لکوسیت ـ اندوتلیال و فراخوانی لکوسیت به بافت

فراخوانی لکوسیت‌ها از خون به درون بافت نیازمند اتصال لکوسیت‌ها به وریدچه‌های پس‌مویرگی و حرکت آنها از اندوتلیوم و دیوارهٔ عروق به بافت‌های خارج عروقی می‌باشد. فراخوانی لکوسیت‌ها به بافت‌ها یک امر کلیدی در واکنش‌های التهابی است. این یک روند چند مرحله‌ای است که در هر مرحله مولکول‌های چسبان و کموکاین‌های متفاوتی همکاری می‌کنند. بررسی این واکنش‌ها در خارج بدن (in vitro) در حالتی که شرایطی مشابه جریان خون تقلید می‌شود و در داخل بدن (in vivo) با تکنیک‌های میکروسکوپی زنده (intravital)، یک سری از حوادث مشترک در مهاجرت اغلب لکوسیت‌ها به بیشتر بافت‌ها را ثابت کرده‌اند (شکل ۳-۳). این حوادث به صورت زیر هستند:

- ***غلتیدن (rolling) وابسته به سلکتین لکوسیت‌ها روی اندوتلیوم.*** ماکروفاژها، DCها و سلول‌های دیگر در بافت‌های خارج عروقی در مواجهه با میکروب‌ها فعال شده و سایتوکاین‌های (شامل TNF و IL-1) تولید می‌کنند. این سایتوکاین‌ها سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی را جهت بروز سلکتین E تحریک می‌کنند. سلول‌های اندوتلیال همچنین در پاسخ به هیستامین آزاد شده از ماکروفاژهای فعال شده با

میکروب و ترومبین تولید شده در روند انعقاد خون که معمولاً در واکنش‌های التهابی رخ می‌دهد، سلکتین P را بیان می‌کنند. در این مناطق، عروق خونی گشاد شده و جریان خون کاهش می‌یابد. در نتیجه لکوسیت‌ها که بزرگتر از گلبول‌های قرمز هستند تمایل دارند از محور مرکزی جریان خون به نزدیک اندوتلیوم پوشاننده عروق حرکت کنند، فرآیندی که margination نام دارد، این مسأله باعث اتصال لیگاندهای سلکتین E و سلکتین P روی میکروویلی لکوسیت‌ها به سلکتین‌های روی سلول‌های اندوتلیال می‌شود. از آنجا که واکنش‌های متقابل سلکتین‌ها و لیگاندهایشان دارای میل پیوندی کم (kd ~ ۱۰۰μm) و سرعت جدا شدن (off-rate) سریع می‌باشند، به راحتی با نیروی زیاد جریان خون جدا می‌شوند. در نتیجه، اتصال‌های مکرر سلکتین - لیگاند سلکتین روی لکوسیت‌ها صورت گرفته و متوقف می‌شوند و سپس به صورت غلطان در امتداد سطح اندوتلیال رانده می‌شوند. این آهسته‌شدن حرکت لکوسیت‌ها روی اندوتلیوم به محرک‌های بعدی در این فرآیند چند مرحله‌ای اجازه می‌دهد تا روی لکوسیت‌ها عمل کنند.

- ***افزایش وابسته به کموکاین در میل پیوندی اینتگرین‌ها***. در یک منطقه عفونت، کموکاین‌های بارز شده روی سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی به پذیرنده‌های کموکاین روی سطح لکوسیت‌های در حال غلتیدن اتصال می‌یابند. همان طور که قبلاً بحث شد این موضوع منجر به اتصال قویتر اینتگرین‌های لکوسیتی به لیگاندهایشان روی سطح اندوتلیال می‌شود.
- ***اتصال پایدار لکوسیت‌ها به اندوتلیوم با واسطه اینتگرین***. به موازات فعال‌شدن اینتگرین‌ها بروز لیگاندهای آنها روی سلول‌های اندوتلیال توسط سایتوکاین‌های التهابی و فرآورده‌های میکروبی در محل عفونت تنظیم افزایشی می‌یابد. این لیگاندها شامل VCAM-1 که به اینتگرین VLA-4 متصل می‌شود و ICAM-1 که به اینتگرین‌های LFA-1 و Mac-1 متصل می‌شود، می‌باشند. بنابراین لکوسیت‌ها به صورت محکم به اندوتلیوم متصل می‌شوند، اسکلت سلولی آنها مجدداً ساماندهی می‌شود و در سطح اندوتلیال گسترده می‌شوند.
- ***مهاجرت (transmigration) لکوسیت‌ها از میان اندوتلیوم***. بیشتر اوقات، لکوسیت‌ها از بین سلول‌های اندوتلیال عروق خونی مهاجرت می‌کنند، فرآیندی که مهاجرت پاراسلولار (بین‌سلولی) یا دیاپدز نامیده می‌شود تا به بافت‌های خارج عروقی برسند. مهاجرت پاراسلولار بستگی به اینتگرین‌های لکوسیتی و لیگاندهای آنها روی سلول‌های اندوتلیال و همچنین سایر پروتئین‌ها مخصوصاً CD31 دارد که روی لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شود. این فرآیند مستلزم از هم گسستگی موقت و قابل برگشت پروتئین‌های اتصالی چسبنده (adherens junction proteins) به ویژه کمپلکس VE-cadherin می‌باشد که سلول‌های اندوتلیال را کنار هم نگه می‌دارد. مکانیسم مسئول گسستگی کمپلکس VE-cadherin، به فعال‌شدن کینازها زمانی که اینتگرین‌های لکوسیتی به ICAM-1 و VCAM-1 متصل می‌شوند، نیازمند می‌باشد. کینازها، دم سیتوپلاسمی VE-cadherin را فسفریله می‌کنند و منجر به ازهم‌گسستگی برگشت‌پذیر کمپلکس چسبان (adherens complex) می‌شوند. در موارد نادری، مشاهده شده است که لکوسیت‌ها از درون سلول‌های اندوتلیال به جای از بین آنها، توسط یک فرآیند کمتر شناخته شده به نام مهاجرت ترانس-سلولار حرکت می‌کنند.

این مراحل اساسی در مهاجرت همه لکوسیت‌ها از خلال اندوتلیوم دیده شده است. با این وجود نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و زیر رده‌های مختلف لنفوسیتی، در بافت‌هایی که به آن مهاجرت می‌کنند، با هنگامی که در واکنش‌های التهابی و حالت پایدار مهاجرت می‌کنند، متفاوت می‌باشند. این ویژگی در مهاجرت لکوسیتی براساس بیان ترکیبات مجزایی از مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی می‌باشد و با جزئیات بیشتر بحث خواهد شد.

شواهدی مبنی بر نقش اساسی سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها جهت مهاجرت لکوسیتی در مطالعات بلوکه کردن آنتی‌بادی، موش‌های حذف ژن شده و بیماری‌های

ارثی نادر انسانی به نام **نقایص چسبندگی لکوسیتی** به دست آمده‌اند (فصل ۲۱ را ببینید). یک نقص ارثی اتوزوم مغلوب در ژن CD18، که زیرواحد β از LFA-1 و Mac-1 و CD11cCD18، راکد می‌کند، علت یک بیماری نقص ایمنی به نام نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۱ (LAD-1) می‌باشد که به طور مشخصی نقص در مهاجرت لکوسیتی و پاسخ‌های ایمنی مشاهده می‌گردد. بیمارانی که فاقد GDP ترانسپورتر فوکوز در دستگاه گلژی مورد نیاز برای بروز لیگاندهای کربوهیدراتی جهت سلکتین E و سلکتین P روی نوتروفیل‌ها هستند مشکلات مشابهی دارند که منجر به سندرمی به نام نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۲ (LAD2) می‌باشد. این اختلالات با عفونت‌های راجعه باکتریایی و قارچی و فقدان تجمع نوتروفیلی در محل‌های عفونت و نقص در عملکردهای وابسته به چسبندگی لنفوسیت‌ها مشخص می‌شوند. موتاسیون‌های نادر انسانی در مسیرهای سیگنال‌رسانی وابسته به پذیرنده‌های کموکاینی برای فعال‌شدن اینتگرین نیز منجر به اختلال در چسبندگی لکوسیتی و فراخوانی به بافت‌ها و در نتیجه دفاع غیرمؤثر لکوسیتی در مقابل عفونت‌ها می‌شوند، یک سندرم به نام نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۳ (LAD-3).

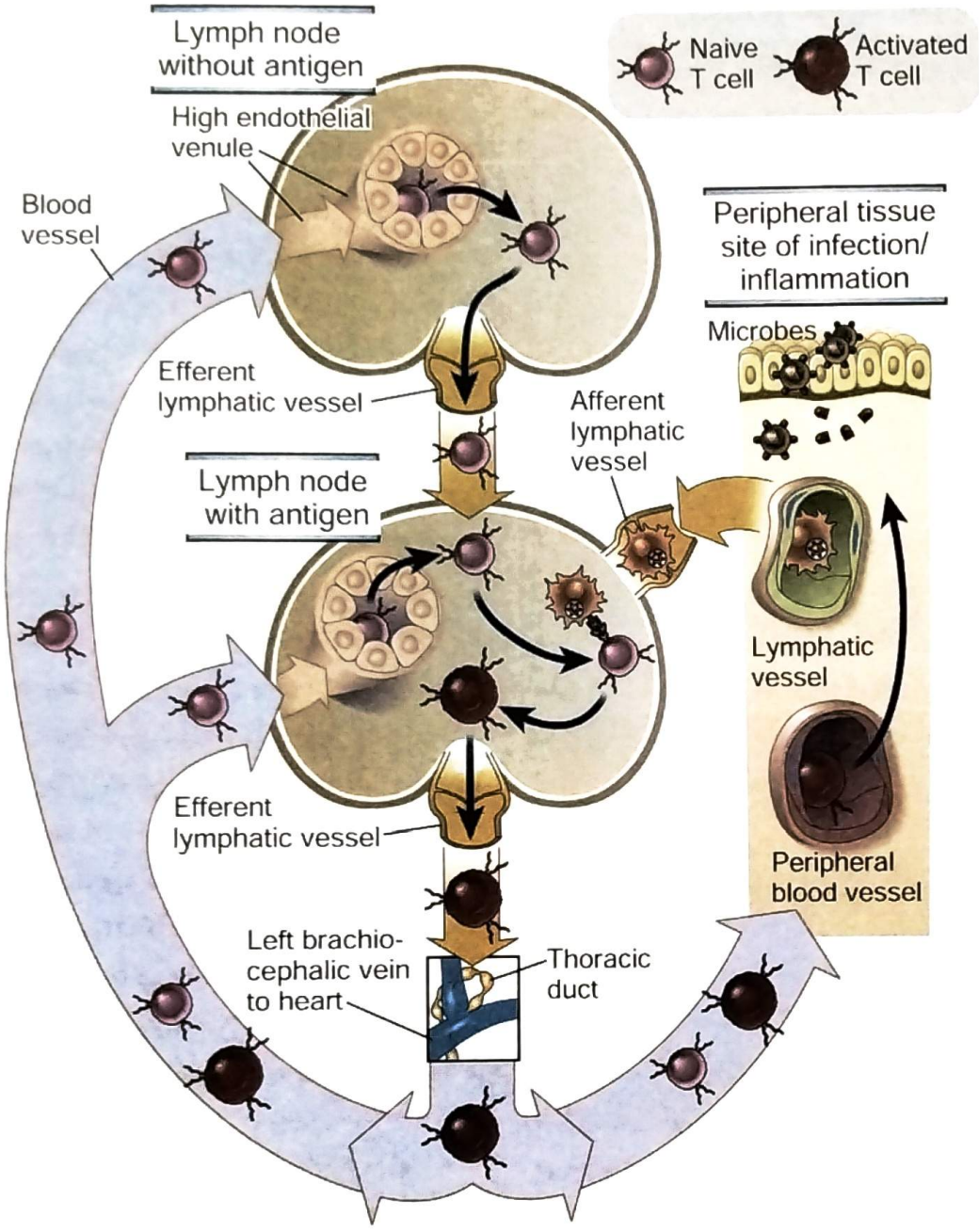
مهاجرت نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به مناطق عفونت یا آسیب بافتی

پس از بلوغ در مغز استخوان نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها وارد خون می‌شوند و در سراسر بدن جریان می‌یابند. اگرچه این سلول‌ها می‌توانند برخی اعمال فاگوسیتیک را در داخل خون داشته باشند، ولی عملکردهای اصلی آنها شامل فاگوسیتوز و تخریب میکروب‌ها و سلول‌های مرده بافتی است که در مناطق خارج عروقی عفونت، در هر جایی از بدن اتفاق می‌افتد.

نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های خونی طی یک فرآیند چندمرحله‌ای وابسته به سلکتین، اینتگرین وکموکاین به مناطق بافتی عفونت و آسیب فراخوانده می‌شوند، که مراحل پایه مشابه در مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها را دارند و قبلاً بحث شد. همانطور که با جزئیات بیشتر در فصل ۴ بررسی خواهیم کرد، نوتروفیل‌ها عموماً پر تعدادترین لکوسیت‌هایی هستند که در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از شروع عفونت یا آسیب بافتی، در بافت تجمع پیدا می‌کنند و سپس این جمعیت با مونوسیت‌ها جایگزین می‌گردند. این اتفاق احتمالاً منعکس کنندهٔ این واقعیت است که نوتروفیل‌ها سلول‌های پرتعداد خون هستند و در مقایسه با مونوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها، به کموکاین‌ها سریع‌تر پاسخ می‌دهند. پس از ورود به بافت و پیش از مرگ به واسطهٔ آپوپتوز، نوتروفیل‌ها طول عمر کوتاهی دارند در حالی که مونوسیت‌ها بقای طولانی‌تری داشته و احتمالاً در بافت تکثیر می‌نمایند. با این حال در برخی مناطق التهابی، نوتروفیل‌ها به هیچ وجه فراخوانده نمی‌شوند، اما مونوسیت‌ها فراخوانی می‌شوند. این رفتارهای متفاوت در مهاجرت، احتمالاً بازتابی از تنوع در بروز مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی روی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌باشد. نوتروفیل‌ها، CXCR1 و CXCR2 را بارز می‌کنند که به خانواده کموکاین‌های متعدد GRO شامل CXCL8 (IL-8)، متصل می‌شوند که کموکاین اصلی حمایت کننده مهاجرت نوتروفیل به بافتها است (جدول ۲-۳ را ببینید). فراخوانی زودرس نوتروفیل، بازتابی از تولید فراوان و زودرس CXCL8 توسط ماکروفاژهای ساکن بافت در پاسخ به عفونت‌ها است. برخلاف نوتروفیل، مونوسیت‌های کلاسیک که نوع اصلی مونوسیت‌های فراخوانی شده به مناطق التهابی هستند، CCR2 را بارز می‌کنند. این پذیرنده به کموکاین‌های مختلفی متصل می‌شود اما مهمترین آنها برای فراخوانی مونوسیتی CCL2 (MCP-1) است. بنابراین، فراخوانی مونوسیتی زمانی که سلول‌های ساکن بافت CCL2 را در پاسخ به عفونت بارز می‌کنند، رخ می‌دهد.

مهاجرت و بازگردش لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌ها به طور دائم از طریق جریان خون، عروق لنفاتیک، بافت‌های لنفاوی ثانویه و بافت‌های غیرلنفاوی محیطی حرکت می‌کنند و جمعیت‌های لنفوسیتی مجزا، الگوهای حرکتی مختلفی را در این مکان‌ها نشان می‌دهند (شکل ۴-۳). زمانی که یک سلول T بکر بالغ از تیموس بیرون می‌آید و وارد خون می‌شود، در گره‌های لنفی، طحال یا بافت‌های لنفاوی مخاطی لانه‌گزینی می‌کند و به مناطق غنی از سلول T در این بافت‌های لنفاوی ثانویه مهاجرت می‌کند. اگر سلول T،



شکل ۴-۳. مسیرهای گردش مجدد لنفوسیت T. سلول‌های T بکر به طور ترجیحی خون را ترک می‌کنند و به گره‌های لنفی از طریق وریدچه‌های اندوتلیال بلند وارد می‌شوند. سلول‌های دندریتیک حاوی آنتی‌ژن از طریق عروق لنفاوی وارد گره لنفی می‌شوند. سلول‌های T بکری که با آنتی‌ژن برخورد نکرده‌اند پس از چند ساعت مجدداً به جریان خن باز می‌گردند. اگر سلول‌های T آنتی‌ژن را شناسایی کنند، فعال می‌شوند و سلول‌های مجری و خاطره را به وجود می‌آورند که آنها نیز گرهٔ لنفی را ترک کرده و به جریان خون باز می‌گردند. سلول‌های T اجرایی و خاطره‌ای به طور ترجیحی خون را ترک می‌کنند و از طریق وریدچه‌ها در مناطق التهاب وارد بافت‌های محیطی می‌شوند. گردش مجدد از طریق اندام‌های لنفاوی ثانویه به جز گره‌های لنفی نشان داده نشده است.

آنتی‌ژن را در این مناطق شناسایی نکند، بکر باقی می‌ماند و گره‌ها یا بافت مخاطی را از طریق لنفاتیک ترک می‌کند و در نهایت دوباره به جریان خون باز می‌گردد. زمانی که یک سلول T بکر به خون باز می‌گردد، سیکل لانه‌گزینی خود را در بافت‌های لنفاوی ثانویه تکرار می‌کند. این الگوی رفت و آمد لنفوسیت‌های بکر، بازگردش لنفوسیتی (lymphocyte

(recirculation) نام دارد و شانس این که تعداد محدود لنفوسیت‌های بکر که برای یک آنتی‌ژن بیگانه ویژگی دارند، آن آنتی‌ژن را چنانچه هر جایی در بدن ظاهر شود، ببینند، به حداکثر می‌رساند. لنفوسیت‌هایی که آنتی‌ژن را شناسایی کرده‌اند و فعال شده‌اند، در بافت‌های لنفاوی ثانویه تکثیر و تمایز می‌یابند تا هزاران سلول مجری و خاطره‌ای را ایجاد کنند. لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره‌ای می‌توانند به جریان خون برگردند و سپس به مکان‌های عفونت یا التهاب در بافت‌های محیطی (غیرلنفاوی) مهاجرت نمایند.

برخی از زیرردەهای لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره، ترجیحاً در بافت خاصی همانند پوست یا روده لانه‌گزینی می‌کنند (فصل ۱۴ را ببینید). وجود الگوهای لانه‌گزینی متفاوت تضمین می‌کند که زیرردەهای مختلف لنفوسیتی جهت دفاع علیه انواع مختلف میکروب‌ها نظیر انگل‌ها، قارچ‌ها و باکتری‌های خارج سلولی یا باکتری‌های داخل سلولی، به بافت‌های دارای میکروب تحویل داده شوند، و بیهوده در محل‌هایی که درون آنها هدفی را دنبال نخواهند کرد، ساکن نشوند.

در بخش بعدی، مکانیسم‌ها و مسیرهای جریان بازگردش لنفوسیتی و لانه گزینی را توضیح خواهیم کرد. بحث ما روی سلول‌های T تأکید دارد زیرا در مورد حرکت آنها در بافت‌ها اطلاعات بیشتری از گردش مجدد سلول B وجود دارد. اما به نظر می‌رسد مکانیسم‌های مشابه بسیاری در مورد هر دو نوع سلول اعمال شود.

بازگردش لنفوسیت‌های T بکر بین خون و اندام‌های لنفاوی ثانویه

بازگردش لنفوسیت T به مکانیسم‌هایی بستگی دارد که ورود سلول‌های T بکر را از خون به گره‌های لنفی کنترل می‌کنند و همچنین به سیگنال‌های مولکولی که سلول‌های T بکر را هنگامی که از گره‌ها خارج می‌شوند، کنترل می‌کنند. این دو مکانیسم را به صورت جداگانه مورد بحث قرار خواهیم داد.

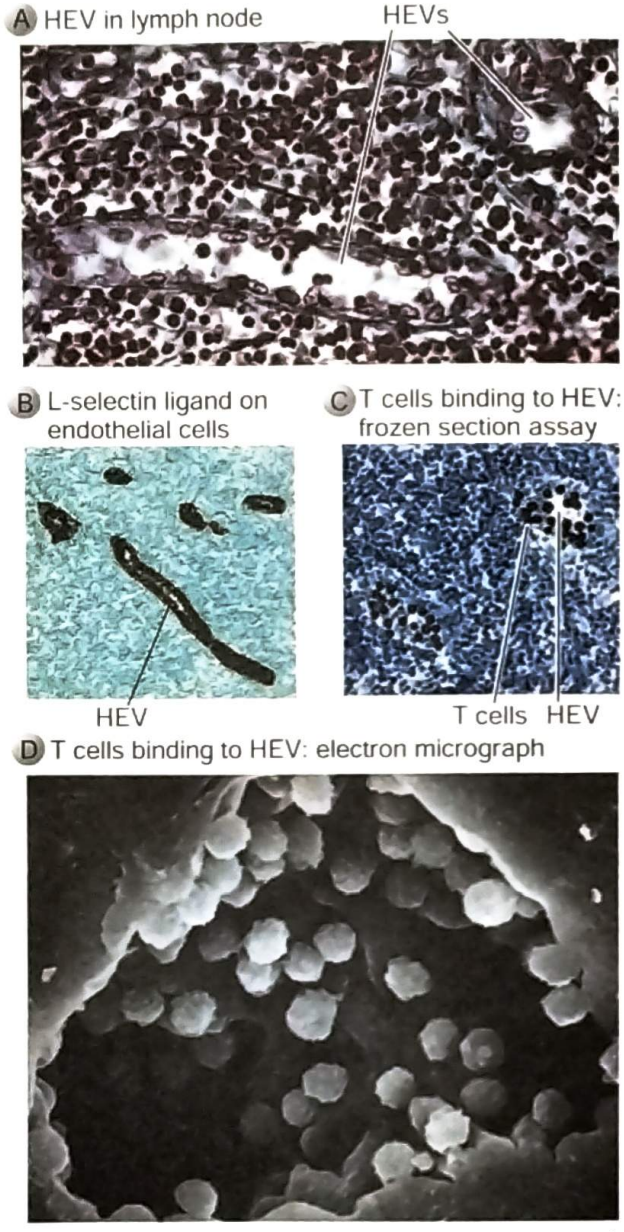
مهاجرت سلول‌های T بکر به گره‌های لنفی

مکانیسم‌های لانه گزینی که سلول‌های T بکر را به گره‌های لنفی می‌آورند بسیار مؤثر هستند و منجر به ورود خالص (net) تا ۲۵×۱۰^{۹} لنفوسیت در هر روز به گره‌های لنفی می‌شوند. به طور متوسط هر لنفوسیت T بکر یک بار در روز از یک گره عبور می‌کند. التهاب بافتی محیطی که معمولاً همراه عفونت‌ها دیده می‌شود، منجر به افزایش قابل ملاحظه جریان خون در گره‌های لنفی درناژ کنندهٔ بافت آسیب دیده شده و متعاقب آن یک افزایش در ورود سلول T به این گره‌های لنفی ایجاد می‌نماید. در همان زمان، خروج سلول‌های T از طریق لنفاتیک‌های وابران به طور موقت در اثر مکانیسم‌هایی که بعداً مورد بحث قرار می‌دهیم، کاهش می‌یابد به نحوی که سلول‌های T در گره‌های لنفی که در مناطق عفونت هستند طولانی‌تر از سایر گره‌های لنفی باقی می‌مانند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی در گره‌های لنفی و سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه متمرکز می‌شوند، جایی که آنها توسط سلول‌های دندریتیک بالغ که نوعی از سلول‌های APC می‌باشند و به بهترین شکل توانایی آغاز پاسخ‌های سلول‌های T بکر را دارند، عرضه می‌شوند (فصل ۶ را ببینید). بنابراین، حرکت و بازماندن موقت سلول‌های T بکر در اندام‌های لنفاوی ثانویه، همراه با به دام انداختن و تجمع آنتی‌ژن شانس فعال‌سازی سلول T و آغاز یک پاسخ ایمنی آداپتیو را به حداکثر می‌رساند.

لانه‌گزینی سلول‌های T بکر در گره‌های لنفی و بافت لنفاوی همراه مخاط (MALTs) از طریق وریدچه‌های پس مویرگی تخصص یافته به نام HEV واقع در مناطق سلول T اتفاق می‌افتد. لنفوسیت‌های T بکر از طریق جریان خون شریانی به بافت‌های لنفاوی ثانویه تحویل داده می‌شوند و جریان خون را ترک کرده و به استرومای گره‌های لنفی از طریق HEV ها مهاجرت می‌کنند. این عروق توسط سلول‌های اندوتلیال درشت (plump) و نه سلول‌های اندوتلیال مسطح که مخصوص سایر عروق هستند، مفروش می‌شوند (شکل ۵-۳). HEV ها در بافت‌های لنفاوی مخاطی نیز همانند پلاک‌های پیر (peyer's patches) در روده، اما نه در طحال حضور دارند. سلول‌های اندوتلیال HEV ها برای عرضه مولکول‌های چسبان خاص و کموکاین‌ها روی سطح خود تخصص یافته‌اند که بعداً بحث می‌شود و بنابراین، فقط لانه گزینی انتخابی جمعیت‌های خاصی از لنفوسیت‌ها را انجام می‌دهند. سایتوکاین‌های خاص همانند لنفوتوکسین برای تکامل HEV مورد نیاز هستند. در واقع، HEV ها می‌توانند در مناطق التهاب مزمن

خارج لنفاوی یعنی در جایی که چنین سایتوکاین‌هایی برای زمان‌های طولانی تولید می‌شوند، تکامل یابند.

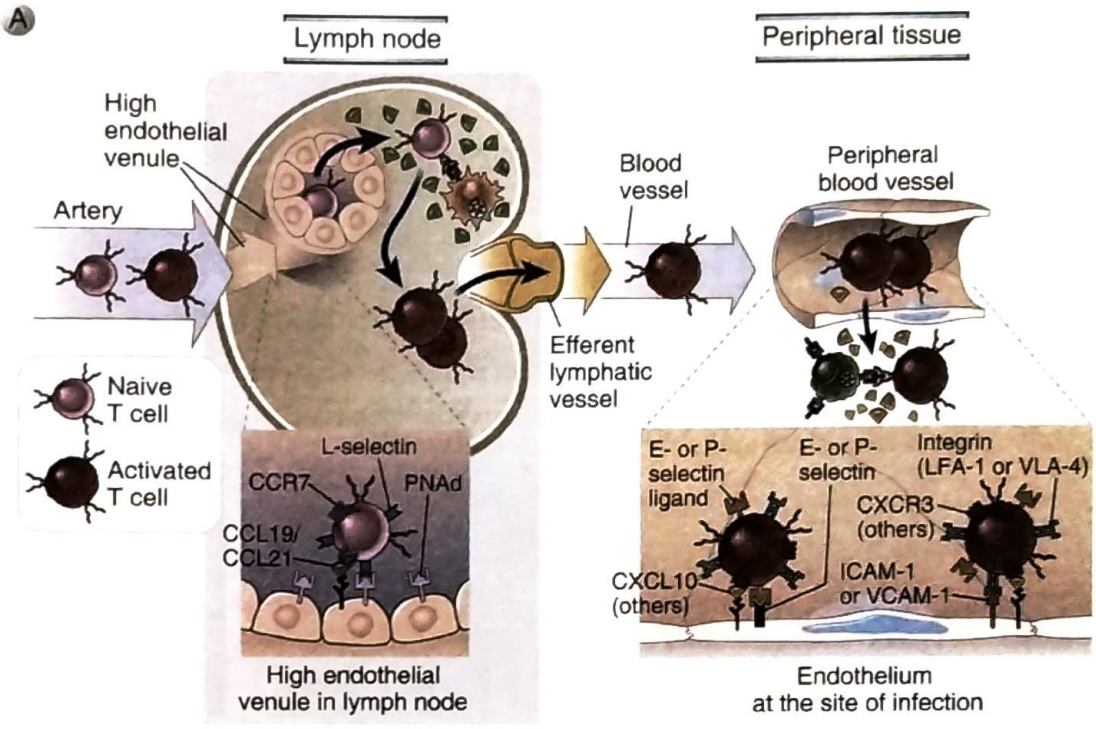
مهاجرت سلول T بکر به خارج از خون از طریق HEVها به پارانشیم گره لنفی مولکول‌های چسبان سلکتین- L و LFA-1 و رسپتور کموکاینی CCR7 را درگیر می‌سازد. این فرآیند شامل رویدادهایی می‌باشد که قبلاً برای مهاجرت همه لکوسیت‌ها توضیح داده شد (شکل ۳-۳ را ببینید) اما مهاجرت از HEV به بافت‌های لنفاوی مولکول‌های چسبان و کموکاین‌های خاصی را درگیر می‌سازد (شکل ۶-۳).



شکل ۵-۳. وریدچه‌های با اندوتلیال بلند. A. تصویر میکروگراف نوری از یک وریدچه با اندوتلیوم بلند (HEV) در یک گره لنفی که سلول‌های بلند اندوتلیال را نشان می‌دهد. **B.** بروز لیگاند سلکتین -L بر روی وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند که با تکنیک ایمونوپراکسیداز با آنتی‌بادی اختصاصی رنگ‌آمیزی شده است (محل آنتی‌بادی با رنگ قهوه‌ای که محصول واکنش پراکسیدازی متصل به آنتی‌بادی است مشخص می‌گردد؛ برای جزئیات به ضمیمه IV مراجعه کنید). وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند به فراوانی در نواحی سلول T گره لنفی دیده می‌شوند. **C.** یک سنجش اتصال که در آن لنفوسیت‌ها با مقاطع منجمد گره لنفی انکوبه می‌شوند، لنفوسیت‌ها (به رنگ آبی تیره) به صورت انتخابی به HEVها متصل می‌گردند. **D.** تصویر اسکن میکروگراف الکترونی از یک وریدچه با اندوتلیوم بلند که لنفوسیت‌ها به سطح مجرایی سلول‌های اندوتلیال آن چسبیده‌اند.

- غلتیدن سلول‌های T بکر روی HEV ها در اندام‌های لنفاوی ثانویه توسط سلکتین-L روی لنفوسیت‌هایی انجام می‌شود که به PNAd روی HEV متصل می‌شود. PNAd یک کربوهیدرات سولفاتهٔ ۶ سیالیل لوئیس X است که به ساختمان‌های گلیکوپروتئینی متصل می‌شود. گروه‌های کربوهیدراتی PNAd که به سلکتین -L متصل می‌شوند می‌توانند به سیالوموسین‌های مختلف روی HEV در بافت‌های متفاوت اتصال یابند. برای مثال، روی HEV های گره لنفی، لیگاند سلکتین L توسط دو سیالوموسین به نام GlyCAM-1 (glycan-bearing cell adhesion molecule-1) و CD34 عرضه می‌شود. در پلاک‌های پیر (Peyer's patches) در دیواره روده، لیگاند سلکتین- L، یک مولکول به نام MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) می‌باشد که همچنین لیگاند برای اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ نیز هست.
- همانند مهاجرت لکوسیت‌ها در سایر مناطق، چسبیدن محکم بعدی سلول‌های T بکر به HEV توسط اینتگرین‌ها، عمدتاً LFA-1 انجام می‌شود.
- کموکاین‌های اصلی که اینتگرین‌های سلول T بکر را با میل پیوندی زیاد فعال می‌کنند CCL19 و CCL21 هستند که منحصراً در لانه‌گزینی لکوسیتی به نواحی سلول T بافت لنفاوی نقش دارند (فصل ۲ را ببینید). منبع عمده CCL19 و CCL21 سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی (FRCs) در درون ناحیه سلول T هستند، و CCL21 به طور دائم توسط HEVs تولید می‌شود. این

A



.B

پذیرنده لانه‌گزینی سلول T	لیگاند روی سلول اندوتلیال	عملکرد پذیرنده: جفت لیگاند
سلول‌های T بکر		
L-selectin	PNAD	چسبندگی ابتدایی ضعیف سلول‌های T بکر به وریدچه‌های اندوتلیال بلند در گره لنفی
CCR7	CCL21 یا CCL19	فعال‌شدن اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها
LFA-1(β_2-integrin)	ICAM-1	توقف پایدار روی وریدچه‌های اندوتلیال بلند در گره لنفی
سلول‌های T فعال شده (اجرایی و خاطره‌ای)		
P-selectin ligand و E-	P-selectin یا E-selectin	**چسبندگی ضعیف اولیه سلول‌های T اجرایی و خاطره‌ای به HEV فعال شده در اثر سایتوکاین در جایگاه عفونت محیطی**
CXCR3	CXCL10 (سایرین)	**فعال‌شدن اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها**
CCR5	CCL4 (سایرین)	**فعال‌شدن اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها**
LFA-1 (β_2-integrin) یا VLA-4(β_1-integrin)	VCAM-1 یا ICAM-1	**توقف پایدار روی اندوتلیوم فعال شده با سایتوکاین در جایگاه محیطی عفونت**

شکل ۶-۳. مولکول‌های درگیر در مهاجرت لنفوسیت‌های T اجرایی و بکر. A. لنفوسیت‌های T بکر در نتیجه اتصال L-selectin به ادرسین گره محیطی (PNAd) روی وریدچه‌های اندوتلیال بلند که تنها در اندام‌های لنفی ثانویه حاضر هستند و در نتیجه کموکاین‌های متصل شونده (CCL20, CCL19) که روی سطح HEV عرضه می‌شوند، به گره‌های لنفی لانه‌گزینی می‌نمایند. لنفوسیت‌های T فعال شده، شامل سلول‌های اجرایی به مناطق عفونت در بافت‌های محیطی لانه‌گزینی می‌نمایند و این مهاجرت توسط E-selectin و P-selectin، اینتگرین‌ها و کموکاین‌هایی که در مناطق عفونت تولید می‌شوند، انجام می‌شود. کموکاین‌ها و پذیرنده‌های کموکاین دیگر علاوه بر انواعی که نشان داده شده نیز در مهاجرت سلول T مجری/ خاطره‌ای درگیر هستند. **B.** مولکول‌های چسبان، کموکاین‌ها و پذیرنده‌های کموکاینی درگیر در مهاجرت سلول T بکر و اجرایی/ خاطره‌ای توصیف شده‌اند.

کموکاین‌ها روی سطح HEV بارز می‌شوند و توسط لنفوسیت‌ها غلتان شناسایی می‌شوند. هر دو این کموکاین‌ها به پذیرنده کموکاینی به نام CCR7 متصل می‌شوند که به مقدار زیادی روی لنفوسیت‌های T بکر بارز می‌شود. واکنش متقابل کموکاین‌ها با CCR7 تضمین می‌کند که سلول‌های T بکر اویدیتی خود را برای اینتگرین افزایش دهند و بتوانند به طور محکم به HEV ها بچسبند. به یاد آورید که CCR7 مهاجرت سلول‌های دندریتیک از طریق عروق لنفاوی به گره‌های لنفی را نیز کنترل می‌کند. نقش مهم سلکتین-L و کموکاین‌ها در لانه‌گزینی سلول T بکر به بافت‌های لنفاوی ثانویه توسط بسیاری مشاهدات تجربی مختلف تأیید شده است. لنفوسیت‌های موش‌های حذف ژن شده سلکتین-L، به HEV های گره لنفی محیطی متصل نمی‌شوند و موش‌ها کاهش قابل ملاحظه در تعداد لنفوسیت‌ها در گره‌های لنفی محیطی دارند. سلول‌های T بکر بسیار کمی در گره‌های لنفی موش‌های دارای نقایص ژنتیکی در CCL19 و CCL21 یا CCR7 وجود دارند.

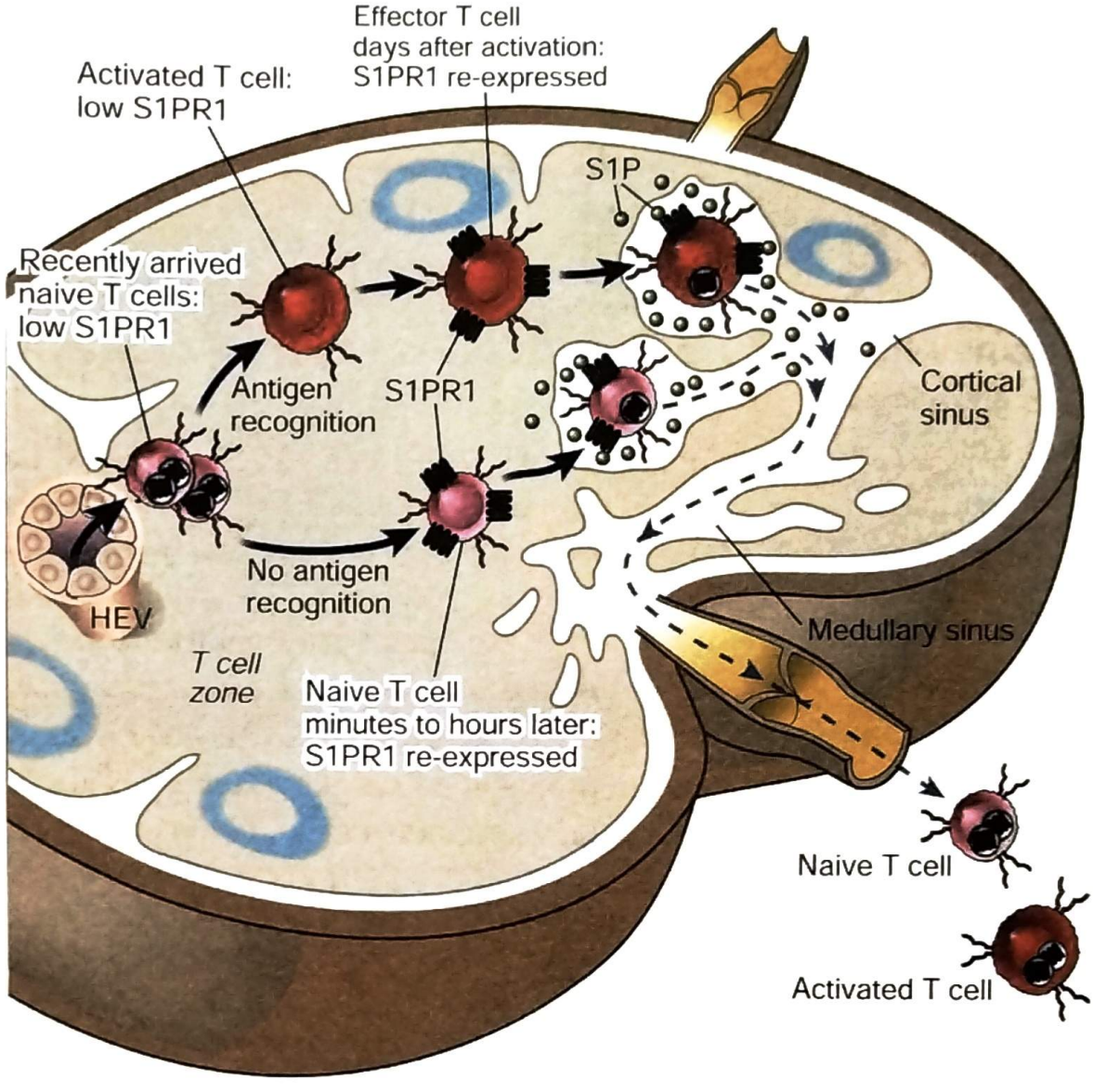
حرکت سلول‌های T در اندام‌های لنفاوی ثانویه

لنفوسیت‌های T و DCها پس از ورود به گره‌های لنفی یا بافت‌های لنفوئیدی مخاطی، به طور فعال طوری حرکت می‌کنند که حداکثر شانس تعامل با یکدیگر را پیدا کنند. آغاز پاسخ‌های ایمنی وابسته به T نیازمند این است که سلول‌های T بکر اندک، اختصاصی آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌های ارائه شده بر سطح DCها که از نظر تعداد نیز اندک هستند را شناسایی کنند. اگرچه بروز مشترک CCR7 در آنها، لوکالیزه‌شدن هر دو سلول را در مکان مشابه در گره لنفی یا بافت‌های لنفوئیدی مخاطی افزایش می‌دهد، در این مناطق هزاران DC و سلول T بکر حضور دارند. به هر حال سلول‌های T بکر در گره لنفی به طور قابل توجهی حرکت دارند، حرکتی شبیه آمیب‌ها که تا ۱۲ میکرومتر در دقیقه می‌رسد. حرکت سلول‌های T از طریق اتصال CCL21 به CCR7 در روی سلول‌های T، تحریک می‌شود. سلول‌های FRC که CCL19 و CCL21 را ترشح می‌کنند یک شبکهٔ سه‌بعدی تشکیل می‌دهند و باعث مرتبط ساختن ناحیهٔ سلول T در گره لنفی و حرکت سلول‌های T در امتداد مسیر FRC می‌شود. همچنین DCها در امتداد شبکه FRC گسترده می‌شوند و عمدهٔ سطح را پوشش می‌دهند و هر چند که آنها تحرک زیادی ندارند اما زوائد دندریتی خود را در جهات مختلف می‌گسترانند. در نتیجه، هر DC می‌تواند در طول زمان با سلول‌های T زیادی، تقریباً ۸۵ سلول در دقیقه، ارتباط برقرار کند. یک سلول T بکر احتمالاً در امتداد شبکه FRC در یک گره لنفی تا ۲۴ ساعت حرکت می‌کند و بنابراین، اگر در آنجا DCهایی باشند که آنتی‌ژن خاصی را درون گره لنفی عرضه کرده باشند، سلول T بکر اختصاصی آن آنتی‌ژن یکی از آن DCها را خواهد یافت. بلافاصله پس از شناسایی آنتی‌ژن بر روی DC، سلول T از حرکت باز می‌ایستد و با DC به تعامل می‌پردازد که این کار به فعال‌شدن کامل سلول T منجر می‌شود (فصل ۹ را ببینید).

خروج سلول‌های T بکر و مجری از گره‌های لنفی

سلول‌های T بکر که در گره‌های لنفی لانه‌گزینی کرده‌اند اما آنتی‌ژن را شناسایی نموده و فعال نشده‌اند، در نهایت به جریان خون باز می‌گردند. این بازگشت به خون یک حلقه بازگردش را تکمیل می‌کند، و به سلول‌های T بکر یک شانس دیگر می‌دهد تا به بافت‌های لنفاوی ثانویه وارد شوند و به دنبال آنتی‌ژن‌هایی که می‌توانند شناسایی نمایند، بگردند. راه اصلی ورود مجدد به خون از طریق لنفاتیک‌های وابران است، احتمالاً از طریق سایر گره‌های لنفی در همان زنجیره و سپس از طریق عروق لنفاوی به مجرای توراسیک یا لنفاتیک‌های راست و نهایتاً به ورید اجوف فوقانی یا ورید تحت ترقوه‌ای راست می‌باشد.

خروج سلول‌های T بکر از گره‌های لنفی به یک جاذب شیمیایی لیپیدی به نام اسفنگوزین ۱ ـ فسفات (S1P) بستگی دارد که به یک پذیرنده از خانوادهٔ GPCR روی سلول‌های T به نام پذیرنده اسفنگوزین ـ ۱ فسفات (S1PR1) متصل می‌شود (شکل ۷-۳). S1P در غلظت‌های بالاتر در خون و لنف در مقایسه با بافت‌ها حضور دارد. این شیب (گرادیان) غلظت به این دلیل حفظ می‌شود که یک آنزیم تجزیه‌کننده S1P، S1P لیاز (S1p lyase) در بیشتر بافت‌ها حضور دارد، بنابراین لیپید در بافت بیشتر از لنف و خون کاتابولیزه می‌شود. S1PR1 حرکت سلول‌ها را در جهت گرادیان غلظت S1P تحریک می‌کنند. سلول‌های T



شکل ۷-۳. مکانیسم‌های خروج لنفوسیت‌ها از اندام‌های لنفاوی. S1P با غلظت نسبتاً زیاد در خون و لنف و با غلظت کمتر در بافت‌های لنفاوی حضور دارد. سلول‌های T بکر در گردش دارای سطوح پایین S1PR1 می‌باشند که به علت این است که پذیرنده پس از اتصال به S1P در خون، وارد سلول می‌شود. بنابراین، سلول‌های T بکر که به تازگی وارد گره لنفی شده‌اند در ابتدا نمی‌توانند گرادیان غلظت S1P بین ناحیه سلول T گره و لنف سینوس مدولاری و لنفاتیک‌های وابران را حس کنند و این سلول‌های T نمی‌توانند از گره خارج شوند. پس از فعال‌شدن سلول T بکر توسط آنتی‌ژن، S1PR1 برای روزهای متوالی دوباره بروز نمی‌یابد و سلول‌های فعال‌شده از گره خارج نخواهند شد. S1PR1 پس از چند دقیقه تا چند ساعت در مورد سلول‌های T بکر یا چند روز در مورد سلول‌های بالغ تمایز یافته، مجدداً بیان شده و این سلول‌ها پس از آن می‌توانند شیب غلظتی S1P را حس کرده و از گره خارج شوند. میانگین زمان سکونت در گره لنفاوی نیز در مورد سلول‌های T بکر، ۱۲ ساعت و در مورد سلول‌های T تحریک شده به واسطهٔ آنتی‌ژن، ۳ روز است اما این زمان‌ها با توجه به شرایط مختلف بسیار تغییرپذیر می‌باشند.

بکر در گردش، S1PR1 سطحی بسیار کمی دارند زیرا غلظت خونی بالای S1P موجب به داخل بردن پذیرنده می‌شود. بعد از آن که یک سلول T بکر وارد یک گره لنفی می‌شود، جایی که غلظت S1P کم است، ممکن است چند ساعت طول بکشد تا S1PR1 سطحی مجدداً بارز شود. این مدت به یک سلول T بکر اجازه می‌دهد تا با سلول‌های APC واکنش متقابل دهد. اگر سلول T بکر نتواند آنتی‌ژنی را شناسایی کند، قبل از بیان مجدد رسپتور S1PR1، این سلول گرهٔ لنفی را ترک کرده

و مستقیماً به سمت گرادیان غلظتی S1P به لنفاتیک وابران هدایت شده و از آنجا به خون باز می‌گردد.

خروج سلول‌های T مجری حاصل از سلول‌های بکر فعال شده به واسطهٔ آنتی‌ژن نیز به S1P وابسته است. زمانی که یک سلول T بکر توسط آنتی‌ژن در گره لنفی فعال شود، بروز مجدد S1PR1 به مدت چندین روز مهار شده و بنابراین توانایی سلول‌ها برای ترک بافت لنفاوی در پاسخ به گرادیان S1P به تأخیر می‌افتد. این مهار S1PR1 تا حدی توسط سایتوکاین‌هایی به نام اینترفرون‌های نوع I کنترل می‌شود همان طور که در فصل ۴ بحث شد که در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عفونت‌ها بارز می‌شوند. تحریک آنتی‌ژنی و اینترفرون‌ها با هم، بروز پروتئین غشایی سلول T به نام CD69 را افزایش می‌دهند، که به S1PR1 داخل سلولی متصل شده و بروز سطح سلولی آن را کاهش می‌دهد. بنابراین سلول T فعال شده به طور گذرا نسبت به گرادیان S1P غیرحساس می‌شود. این مسأله باعث می‌شود سلول‌های T فعال شده به وسیله آنتی‌ژن در اندام لنفاوی باقی بمانند و دستخوش گسترش کلونال و تمایز به سلول‌های T اجرایی شوند، فرآیندی که چندین روز طول می‌کشد. وقتی تمایز به سلول‌های اجرایی کامل شد، سلول‌ها بیان CD69 را متوقف کرده و دوباره S1PR1 را در سطح سلول بارز می‌کنند. همزمان، سلول‌های مجری تازه تولید شده، بیان سلکتین- L و CCR7 را که قبلاً سلول‌های T بکر به واسطه آنها به گره لنفی فراخوانی شده بودند، کاهش می‌دهند. بنابراین سلول‌های T مجری به گرادیان غلظتی S1P پاسخگو شده و گرهٔ لنفی را از طریق سینوس مدولاری به هدف تخلیه در لنفاتیک وابران ترک کرده و در نهایت مجدداً به خون باز می‌گردند. S1P و S1PR1 همچنین برای خروج سلول T بالغ از تیموس و مهاجرت سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی از اندام‌های لنفاوی ثانویه مورد نیاز می‌باشند.

درک ما از نقش S1P و S1PR1 در آمد و رفت سلول T تا حد زیادی براساس مطالعات اثر یک دارو به نام فینگولیمود (FTY720) (fingolimod) است که به S1PR1 متصل می‌شود و باعث تعدیل کاهشی آن در سطح سلول می‌گردد. فینگولیمود خروج سلول T از اندام‌های لنفاوی را مهار می‌کند و بنابراین به عنوان یک داروی سرکوبگر ایمنی عمل می‌کند. این دارو اکنون برای درمان مولتیپل اسکلروزیس که یک بیماری خودایمن سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد مورد تأیید قرار گرفته است و کاربرد فینگولیمود و سایر داروهای با مکانیسم مشابه در درمان سایر بیماری‌های خودایمن و رد پیوند در حال بررسی است. شواهد تجربی زیادی برای نقش مرکزی S1P در رفت و آمد سلول T بکر از مطالعات موش‌ها با مهار ژنتیکی S1PR1 موجود است. در این موش‌ها، نقص سلول‌های T در ترک تیموس و تجمع در اندام‌های لنفاوی ثانویه وجود دارد. اگر سلول‌های T بکر از موش‌های حذف ژن شده S1PR1 به داخل گردش خون سایر موش‌ها تزریق شوند، سلول‌ها وارد گره‌های لنفی می‌شوند اما قادر به خروج از آن نخواهند بود.

بازگردش سلول‌های T در سایر بافت‌های لنفاوی

لانه‌گزینی سلول T بکر در بافت‌های لنفاوی وابسته به روده شامل پلاک‌های پیر و گره‌های لنفی مزانتریک، به طور اساسی مشابه لانه‌گزینی در سایر گره‌های لنفی است و به واکنش‌های متقابل سلول‌های T با HEV ها وابسته است که مانند سایر بافت‌ها، این تعاملات با واسطه سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها انجام می‌شوند. یک ویژگی خاص لانه‌گزینی سلول T بکر به گره‌های لنفی مزانتریک و پلاک‌های پیر، مشارکت یک مولکول از ابرخانوادهٔ Ig به نام MadCAM-1 است که روی HEV های این مناطق، و نه به طور معمول در هر جای دیگر بدن، بارز می‌شود. سلول‌های T بکر، دو لیگاند را بارز می‌کنند که به MadCAM-1 متصل می‌شوند، یکی سلکتین- L و دیگری یک اینتگرین به نام $\alpha_4\beta_7$ می‌باشند که هر دو در مرحلهٔ لانه‌گزینی سلول T بکر در بافت‌های لنفاوی وابسته به روده مشارکت می‌کنند.

مهاجرت سلول T بکر به طحال از طریق پولپ سفید متفاوت از مهاجرت به گره لنفی است. طحال دارای HEV نمی‌باشد و به نظر می‌رسد که سلول‌های T به صورت تنظیم نشده از طریق جریان خون وارد طحال شوند. سپس سلول‌های T از طریق کموکاین‌های متصل‌شونده به CCR7 در پولپ سفید مستقیماً وارد نواحی سلول‌های T می‌شوند. میزان (rate) عبور لنفوسیتی از طحال بسیار بالا است که در حدود نصف کل جمعیت لنفوسیتی در گردش در هر ۲۴ ساعت می‌باشد. خروج سلول‌های T از پولپ سفید به پولپ قرمز و

گردش آن وابسته به S1P و S1PR است.

مهاجرت لنفوسیت‌های T مجری به محل‌های عفونت

سلول‌های T مجری در گردش به طور ترجیحی به جای لانه‌گزینی در اندام‌های لنفاوی، به بافت‌های محیطی که محل عفونت هستند می‌روند زیرا در بروز مولکول‌های چسبان و نیز پذیرنده‌های کموکاینی آنها تغییراتی صورت می‌گیرد. بسیاری از عملکردهای محافظت‌کننده ضدمیکروبی سلول‌های T مجری باید به طور موضعی در مناطق عفونت انجام شود (فصل‌های ۱۰ و ۱۱ را ببینید) و بنابراین این سلول‌ها باید بتوانند اندام‌های لنفاوی را ترک کرده و به بافت‌های آلوده مهاجرت کنند. پس از تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های مجری، زمانی که بروز S1PR1 مجدداً آغاز گردید بیان CCR7 و سلکتین- L متوقف گشت، سلول‌های T مجری به بروز پذیرنده‌های کموکاین‌های التهابی تولید شده در موضع عفونت و نیز سلکتین E و P می‌پردازند. این تغییرات لانه گزینی سلول‌های T اجرایی به سایر اندام‌های لنفاوی را مهار کرده و لذا مهاجرت آنها را به موضع عفونت بهبود می‌بخشد.

فرآیند لانه گزینی لنفوسیت مجری به مناطق عفونت در وریدچه‌های پس‌مویرگی رخ می‌دهد و با فرآیند چند مرحله‌ای وابسته به سلکتین، اینتگرین و کموکاین که در مورد سایر لکوسیت‌ها شرح داده شد، انجام می‌شود. همانند نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها سلول‌های T اجرایی در گردش خون و نه سلول‌های T بکر لیگاندهای سلکتین، اینتگرین‌ها و پذیرنده‌های کموکاینی را بارز می‌کنند که به ترتیب به انواع سلکتین‌ها، لیگاندهای اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها، متصل می‌شوند که در اندوتلیوم فعال شده بارز می‌شوند (شکل ۶-۳ را ببینید).

مهاجرت سلول‌های T مجری به بافت‌های عفونی مستقل از آنتی‌ژن می‌باشد اما سلول‌های مجری که در بافت با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند ترجیحاً در همان نقطه باقی می‌مانند. بنابراین سلول‌های مجری با خصوصیات متنوع با حداکثر شانس برای یافتن آنتی‌ژن‌های اختصاصی برای هر کدام می‌توانند به سایت‌های عفونی در بافت‌ها وارد شوند. اینتگرین‌های روی سلول‌های T مجری نیز در بافت‌های عفونی به دلیل فعال‌شدن با واسطهٔ آنتی‌ژن و وجود کموکاین‌ها در حالت با میل پیوندی بالا باقی می‌مانند. اینتگرین‌ها به طور محکم به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی متصل می‌شوند. این ابقاء به سلول‌های T مجری اجازه می‌دهد تا آنتی‌ژن را شناسایی کنند و روش‌های براندازی و حذف میکروب‌ها و سایر منابع آنتی‌ژنی را اجرا کنند. عمدهٔ سلول‌های مجری وارد شده به محل عفونت نهایتاً پس از اجرای عملکرد خود از بین می‌روند.

برخی از سلول‌های T اجرایی تمایل به مهاجرت به بافت‌های خاصی را دارند. این توانایی مهاجرت انتخابی در خلال تمایز سلول‌های T اجرایی، از پیش‌سازهای بکر در بافت‌های لنفاوی ثانویه به دست می‌آید. با تواناساختن گروه‌های مشخص سلول‌های T اجرایی برای مهاجرت به مناطق مختلف، سیستم ایمنی آداپتیو سلول‌هایی با عملکردهای اجرایی تخصص یافته را به مناطقی هدایت می‌کند که به بهترین نحو با انواع خاص عفونت‌ها مقابله کنند. واضح‌ترین مثال‌ها برای جمعیت‌های سلول‌های T اجرایی که به طور اختصاصی در بافت‌های مختلف لانه گزینی می‌کنند، لانه گزینی سلول‌های T در پوست و روده می‌باشد که الگوهای مهاجرتی آنها منعکس کننده بروز مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی متفاوت در هر زیر رده می‌باشد. بعداً با جزئیات در فصل ۱۴ بحث خواهیم کرد.

زیررده‌های مختلفی از سلول‌های T اجرایی وجود دارند که هر یک عملکردهای مجزایی دارند و این زیررده‌ها الگوهای مهاجرتی اگرچه همپوشاننده ولی متفاوتی دارند. سلول‌های T اجرایی شامل سلول‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ و سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ هستند. سلول‌های T یاریگر شامل زیررده‌های Th1، Th2 و Th17 هستند که هر یک انواع مختلف سایتوکاین‌ها را بارز می‌کنند و علیه انواع مختلف میکروب‌ها محافظت ایجاد می‌کنند. خصوصیات و عملکردهای این زیررده‌ها با جزئیات در فصل ۱۰ بحث خواهد شد. اکنون، کافی است بدانیم که مهاجرت هر زیر رده متفاوت است. این موضوع به دلیل این است که طیف پذیرنده‌های کموکاینی و مولکول‌های چسبان که توسط هر زیر رده بارز می‌شوند، متفاوت است، به طوری که منجر به فراخوانی ترجیحی هر زیررده به مناطق التهابی توسط انواع مختلف عفونت‌ها می‌شود.

مهاجرت سلول T خاطره‌ای

سلول‌های T خاطره‌ای در الگوهای بروز مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی و تمایل به مهاجرت به بافت‌های مختلف، ناهمگون هستند. از آنجا که روش‌های شناسایی سلول‌های T خاطره‌ای هنوز کامل نیستند (فصل ۲ و ۹ را ببینید)، افتراق بین سلول‌های T اجرایی و خاطره‌ای در مطالعات تجربی و در انسان‌ها، معمولاً دقیق نیست. دو زیرگروه سلول‌های T خاطره‌ای که سلول‌های T خاطره‌ای مرکزی و خاطره‌ای اجرایی نام دارند در ابتدا براساس تفاوت در بروز CCR7 و L-selectin شناسایی شدند. **سلول‌های T خاطره‌ای مرکزی (T_{CM})** به عنوان سلول‌های T خونی انسانی $CD45RO^+$ تعریف شدند که سطوح بالای CCR7 و L-selectin را بارز می‌کنند و **سلول‌های T خاطره‌ای اجرایی (T_{EM})** به عنوان سلول‌های T خونی $CD45RO^+$ تعریف شدند که مقادیر کمی CCR7 و L-selectin را بارز می‌کنند اما سایر پذیرنده‌های کموکاینی را بروز می‌دهند که به کموکاین‌های التهابی متصل می‌شوند. این فنوتیپ‌ها مؤید آن است که سلول‌های T خاطره‌ای مرکزی در اندام‌های لنفاوی ثانویه لانه‌گزینی می‌کنند در حالی که سلول‌های T خاطره‌ای اجرایی در بافت‌های محیطی لانه‌گزینی می‌کنند. اگرچه جمعیت‌های سلول T خاطره‌ای مرکزی و اجرایی می‌توانند در موش نیز شناسایی شوند، مطالعات تجربی نشان داده‌اند که بروز CCR7 یک مارکر قطعی برای افتراق زیرجمعیت‌های سلول T خاطره‌ای نمی‌باشد. به هر حال، روشن است که برخی سلول‌های T خاطره‌ای در اندام‌های لنفاوی ثانویه باقی می‌مانند یا تمایل به لانه‌گزینی در این اندام‌ها را دارند، در حالی که سایرین به بافت‌های محیطی بخصوص پوست و بافتهای مخاطی مهاجرت می‌کنند. بسیاری از این سلول‌ها نظیر سلول‌های T بکر، بین خون و اندام‌های لنفاوی ثانویه و یا بین خون و پوست یا بافت‌های مخاطی بازگردش می‌کنند.

برخی از سلول‌های T خاطره پس از عفونت به بافت‌ها مهاجرت کرده و به صورت نامحدود در آنجا باقی می‌مانند. این سلول‌های T غیرگردشی که **سلول‌های T خاطره مقیم بافت** (T_{RM} یا) نام دارند، ماه‌ها تا سال‌ها پس از عفونت بدون گردش در خون می‌توانند در بافت‌های محیطی و اندام‌های لنفاوی ثانویه باقی بمانند. هر ۲ نوع سلول T خاطره مقیم بافت $CD4^+$ و $CD8^+$، در بسیاری از انواع بافت‌های نرمال و بیمار در انسان و موش نظیر پوست، ریه، کبد، روده، مغز، گره‌های لنفاوی و طحال یافت شده‌اند. فرم رایج این سلول‌ها معمولاً با بیان مولکول‌های دخیل در حفظ آنها در بافت، همراه است. عمدهٔ سلول‌های T خاطره مقیم بافت، CD69 را بارز می‌کنند که همانگونه که قبلاً توضیح داده شد، بیان سطحی S1PR1 را مهار کرده و لذا به آنها این خصوصیت را می‌بخشد که نسبت به خروج به واسطهٔ S1P مقاوم شده و در بافت باقی بمانند. بسیاری از سلول‌های T خاطره مقیم بافت همچنین CD103 که به E-cadherin متصل می‌شود (مولکولی بیان شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال) را بیان می‌کنند. براساس مدل‌های حیوانی و داده‌های حاصل از آنالیز بافت‌های انسانی، حضور سلول‌های T خاطره مقیم بافت با مقاومت در برابر عفونت مجدد توسط میکروب‌ها همراه است.

مهاجرت لنفوسیت‌های B

مهاجرت لنفوسیت‌های B برای ایمنی آداپتور مؤثر، بسیار مهم است هر چند که الگوهای مهاجرتی آنها با سلول‌های T متفاوت است. شروع پاسخ سلول‌های B به عفونت، از اندام‌های لنفاوی ثانویه آغاز شده و اغلب به کمک سلول‌های T وابسته می‌باشد. بنابراین پاسخ ابتدایی سلول‌های B نیازمند فعالیت‌های مهاجرتی سلول‌های B بکر است مشابه آنچه در مورد سلول‌های T بکر توضیح داده شد. با این حال، آنتی‌بادی‌های ترشحی، عملکرد مؤثر سلول‌های B را در مکان‌های دور از سلول‌های B انجام می‌دهند و این آنتی‌بادی‌ها (و نه خود سلول B) باید توسط خون به بافت‌های آلوده منتقل شوند. برخی از سلول‌های B ترشح کننده آنتی‌بادی که از سلول‌های B بکر در گره لنفی یا طحال تولید شده‌اند، به مغز استخوان یا بافت‌های مخاطی مهاجرت کرده، در آنجا باقی می‌مانند و برای مدت طولانی به ترشح آنتی‌بادی می‌پردازند.

بازگردش سلول‌های B فولیکولار بکر

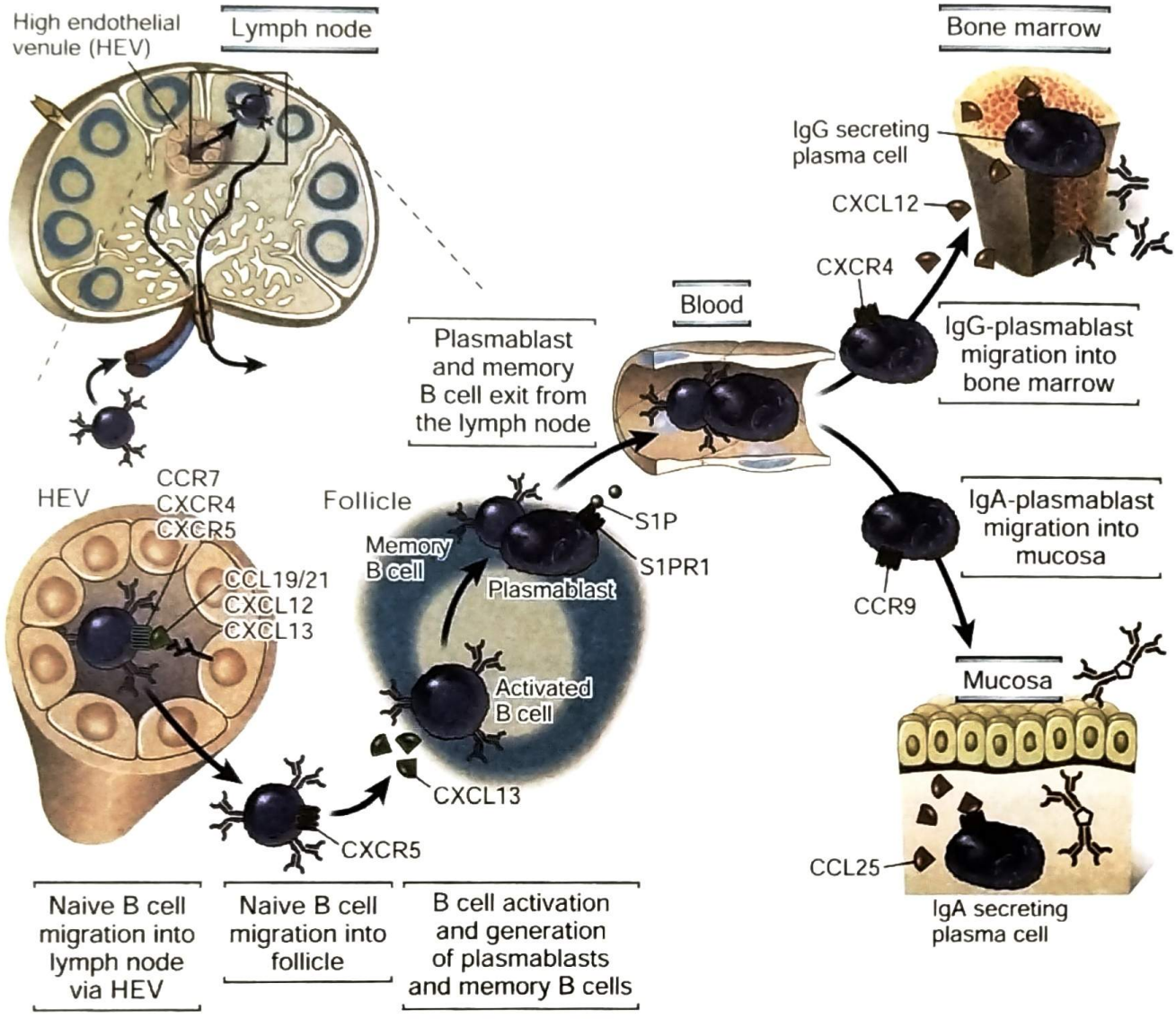
سلول‌های B فولیکولار بکر مکانیسم‌های پایه یکسانی را همانند سلول‌های T بکر جهت لانه‌گزینی و نیز خروج از بافت‌های لنفاوی ثانویه به‌کار می‌گیرند. زیرمجموعه‌های

متنوعی از سلول‌های B وجود دارد، اما بیشترین زیرمجموعهٔ دخیل در تولید آنتی‌بادی، سلول‌های B فولیکولار نام دارند که به توضیح در مورد فعالیت‌های مهاجرتی آنها خواهیم پرداخت. سلول‌های B نابالغ فولیکولار، مغز استخوان را از طریق خون ترک می‌کنند و از طریق ناحیه مارژینال وارد طحال می‌شوند، سپس به اطراف پولپ سفید مهاجرت می‌کنند. در طول بلوغ، سلول‌های B پذیرنده کموکاین CXCR5 را بارز می‌کنند که باعث حرکت آنها به پولپ سفید در پاسخ به کموکاین CXCL13 تولید شده توسط سلول‌های دندریتیک فولیکولار (FDCs) در فولیکول‌های لنفاوی می‌شود. هنگامی که بلوغ در پولپ سفید کامل می‌شود، سلول‌های B فولیکولار بکر از طریق روند وابسته به S1P مجدداً وارد گردش خون می‌شوند و در گره‌های لنفی و بافت‌های لنفاوی مخاطی لانه‌گزینی می‌کنند و یا به طحال باز می‌گردند. لانه‌گزینی سلول‌های B بکر از خون به گره‌های لنفی و پلاک‌های پیر در رودهٔ کوچک، نیازمند واکنش‌های غلتیدن روی HEV ها، فعال‌سازی اینتگرین‌ها توسط کموکاین‌ها و توقف پایدار می‌باشد، همانطور که قبلاً برای سلول‌های T بکر توصیف شد (شکل ۸-۳). این فرآیند به پذیرنده‌های کموکاینی CXCR4 و CCR7 و CXCR5 روی سلول‌های B بکر و لیگاندهای مربوطه، CXCL12 و CCL19/CCL21 و CXCL13 نیاز دارد. CCL19/CCL21 و CXCL12 روی HEV در گره‌های لنفاوی عرضه شده و ورود سلول‌های B بکر و خاطره به گره‌های لنفی را میانجی‌گری می‌کند. سپس CXCL13، سلول‌های B را به نواحی سلول‌های B در فولیکول‌ها جذب می‌کند. در پولپ سفید طحال HEV وجود ندارد، لذا مکانیسم لانه‌گزینی سلول‌های B بکر به پولپ سفید طحال هنوز به خوبی مشخص نشده است. لانه‌گزینی سلول‌های B بکر در پلاک‌های پیر در دیوارهٔ رودهٔ کوچک نیازمند CXCR5 و اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ است که به MadCAM-1 متصل می‌شود. در طول دوره پاسخ‌دهی سلول B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، سلول‌های B و سلول‌های T یاریگر باید به طور مستقیم با یکدیگر واکنش متقابل برقرار کنند. این موضوع با حرکات بسیار تنظیم‌شده هر دو نوع سلول در اندام‌های لنفاوی ثانویه ممکن می‌شود. این وقایع مهاجرتی موضعی و کموکاین‌های هماهنگ کننده آنها، با جزئیات در فصل ۱۲ مورد بحث قرار خواهند گرفت. اگر پس از چندین ساعت سلول B بکر توسط آنتی‌ژن در گره لنفی یا طحال فعال نگردد، به گرادیان S1P پاسخ داده، وارد جریان خون می‌شود و از این طریق در سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه به گردش در خواهد آمد. در گرهٔ لنفی، سلول‌های B از طریق لنفاتیک وابران خارج شده و از طریق مجرای توراسیک وارد جریان خون می‌شوند. سلول‌های B در طحال به منطقه مارژینال مهاجرت کرده و سپس از طریق جریان مایعات از بخش پولپ قرمز وارد جریان خون می‌شوند.

مهاجرت پلاسمابلاست‌های ترشح کننده آنتی‌بادی و سلول‌های B خاطره

پلاسمابلاست‌های مشتق از سلول‌های B فولیکولار از اندام‌های لنفاوی ثانویه خارج شده و در مغز استخوان یا بافت‌های مخاطی لانه‌گزینی می‌کنند و در آنجا به پلاسماسل‌های با عمر طولانی تمایز پیدا کرده و به ترشح آنتی‌بادی می‌پردازند (شکل ۸-۳ را ببینید). اگر یک سلول B بکر توسط آنتی‌ژن در یک غدهٔ لنفاوی ثانویه فعال گردد، به سلول‌های ترشح کننده آنتی‌بادی به نام پلاسمابلاست تمایز می‌یابد. برخی از این پلاسمابلاست‌ها در اندام‌های لنفاوی ثانویه به پلاسماسل‌های با عمر کوتاه تبدیل شده و به صورت موضعی به تولید آنتی‌بادی می‌پردازند. با این حال، پلاسمابلاست‌ها به عنوان پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و نیز به دنبال کمک سلول‌های T به سلول‌های B (در فصل ۱۲ توضیح داده شده است)، در مراکز زایگر فولیکول‌های لنفاوی تولید می‌شوند. این پلاسمابلاست‌ها به واسطهٔ S1P از بافت‌های لنفاوی ثانویه خارج شده و وارد جریان خون می‌شوند. بسیاری از این سلول‌ها در مغز استخوان و نیز در بافت‌های مخاطی لانه‌گزینی کرده و در آنجا به پلاسماسل‌های باعمر طولانی تبدیل می‌شوند و نیز در بافت‌های مخاطی لانه‌گزینی کرده و در آنجا به پلاسماسل‌های با عمر طولانی تبدیل می‌شوند و برای مدت‌های طولانی به تولید و ترشح آنتی‌بادی می‌پردازند.

بیشتر سلول‌های B خاطره در مراکز زایگر اندام‌های لنفاوی ثانویه به همراه پلاسمابلاست‌ها تولید می‌شوند. برخی از این سلول‌های خاطره به همراه پلاسمابلاست‌ها به مغز استخوان یا نواحی مخاطی مهاجرت می‌کنند در حالی که به نظر می‌رسد برخی دیگر از طریق اندام‌های لنفاوی ثانویه



شکل ۸-۳. مهاجرت سلول‌های B. سلول‌های B بکر از طریق وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEV) به گره‌های لنفاوی و بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط وارد می‌شوند. سپس به فولیکول‌ها مهاجرت کرده فعال و به سلول‌های تولید کنندهٔ آنتی‌بادی متمایز می‌شوند. برخی از آنها پلاسمابلاست‌هایی هستند که به جریان خون وارد می‌شوند و به مغز استخوان و بافت‌های مخاطی، جایی که تمایز کامل به پلاسماسل رخ می‌دهد، مهاجرت می‌کنند. پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ ایمونوگلبولین G (IgG) ممکن است در هر بافت لنفوئیدی تولید گردند. پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ IgA عمدتاً در گره‌های لنفاوی مزانتر یا بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط تولید می‌شوند و در بافت‌های مخاطی لانه‌گزینی می‌کنند. سایر سلول‌های B که وارد فولیکول‌ها می‌شوند به سلول‌های B خاطره تمایز می‌یابند، برخی از آنها وارد جریان خون می‌شوند. رسپتورهای کموکاینی و کموکاین‌های دخیل در این مراحل نشان داده شده‌اند. همچنین، مولکول‌های چسبان در مهاجرت از HEV و عروق خونی به درون بافت‌ها دخالت دارند، همانگونه که در متن شرح داده شده است.

مجدداً به گردش خون باز می‌گردند. فعالسازی دوباره سلول‌های B خاطره پس از قرارگیری مجدد در معرض آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی باعث ایجاد واکنش‌های جدید در مراکز زایگر اندام‌های لنفاوی می‌گردد. به طور کلی، مکانیسم‌های حاکم بر مهاجرت سلول‌های B و بازگردش آنها به خوبی شناخته نشده است.

زیرده‌های سلول‌های B فعال که به تولید انواع خاص آنتی‌بادی‌ها متعهد شده‌اند، از اندام‌های لنفاوی

ثانویه به بافت‌های اختصاصی مهاجرت می‌کنند جایی که به پلاسماسل‌های با عمر طولانی تمایز می‌یابند (شکل ۸-۳ را ببینید). همانطور که در فصل‌های بعدی توصیف خواهد شد، سلول‌های B در پاسخ به آنتی‌ژن، به سلول‌های تولید کنندهٔ انواع مختلف آنتی‌بادی‌ها، که ایزوتیپ (یا کلاس) نامیده می‌شوند، تمایز می‌یابند که هر ایزوتیپ عملکرد اجرایی منحصر به خود را دارد. تغییرات ژنتیکی که تعیین می‌کند کدام ایزوتیپ توسط سلول‌های B بیان شود قبل از تمایز به پلاسمابلاست و نهایتاً، پلاسماسل رخ می‌دهد. سلول‌های B که متعهد به تولید آنتی‌بادی ایزوتیپ IgG شده‌اند به پلاسمابلاست‌هایی تمایز پیدا خواهند کرد که عمدتاً به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند و بر این اساس بیشتر پلاسماسل‌های مستقر در مغز استخوان، آنتی‌بادی‌های IgG را تولید می‌کنند که سپس در بدن از طریق جریان خون توزیع می‌شوند. سلول‌های B فعال شده در MALT معمولاً به بروز ایزوتایپ IgA آنتی‌بادی و پلاسمابلاست‌های تولیدکنندهٔ IgA متعهد می‌شوند و این سلول‌های متعهد ممکن است به طور اختصاصی در بافت‌های مخاطی لانه گزینی کنند. تمایز موضعی سلول‌های B به سلول‌های ترشح کننده IgA در بافت‌های مخاطی لنفاوی که با لانه گزینی این سلول‌ها در مخاط همراه می‌شود دفاع علیه تهاجم میکروبی را از طریق سدهای مخاطی ارتقاء می‌دهد. همانطور که بعداً با جزئیات بیشتر در فصل ۱۴ بحث خواهیم کرد، IgA به طور مؤثر در لومن بافت‌های دارای پوشش اپی‌تلیوم مخاطی همانند روده و راه تنفسی ترشح می‌شود.

مکانیسم‌هایی که توسط آنها جمعیت‌های سلول B مختلف به بافت‌های متفاوت مهاجرت می‌کنند، همانطور که انتظار می‌رود، با مکانیسم‌هایی که برای مهاجرت اختصاصی بافتی سلول‌های T اجرایی توصیف شد، مشابهت دارند و به بروز ترکیب‌های مشخصی از مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی روی هر زیررده سلول B بستگی دارند. برای مثال، پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgG لانه‌گزین در مغز استخوان، VLA-4 و CXCR4 را بارز می‌کنند که به ترتیب به VCAM-1 و CXCL12 بارز شده روی سلول‌های اندوتلیال سینوزوئیدی مغز استخوان متصل می‌شوند. برعکس، پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA لانه‌گزین در مخاط، $\alpha_4\beta_7$ و CCR9 را بارز می‌کنند که به ترتیب به MadCAM-1 و CCL25 متصل می‌شوند که روی سلول‌های اندوتلیال مخاطی بارز می‌گردند. سلول‌های B ترشح‌کننده IgG نیز به مناطق التهاب مزمن در بافت‌های مختلف فراخوانده می‌شوند و این الگوی لانه گزینی می‌تواند به بیان CXCR3 و VLA-4 روی این سلول‌های B و اتصال آنها به VCAM-1، CXCL9 و CXCL10 نسبت داده شود که معمولاً روی سطح اندوتلیال در محل‌های التهابی مزمن یافت می‌شوند.

خلاصه

- مهاجرت لکوسیتی از خون به بافت‌ها از طریق وریدچه‌های پس مویرگی اتفاق می‌افتد و به کموکاین‌ها و نیز مولکول‌های چسبان بارز شده روی لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال عروقی بستگی دارد.
- سلکتین‌ها، مولکول‌های چسبان متصل‌شونده به کربوهیدرات هستند که واسطهٔ واکنش‌های متقابل با میل پیوندی کم لکوسیت‌ها با سلول‌های اندوتلیال به عنوان اولین مرحله در مهاجرت لکوسیتی از خون به بافت‌ها می‌باشند. E-selectin و P-selectin روی سلول‌های اندوتلیال فعال شده بارز می‌شوند و به لیگاندهای سلکتین روی لکوسیت‌ها متصل می‌شوند و L-selectin روی لکوسیت‌ها بارز می‌شود و به لیگاندهای روی سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شود.
- اینتگرین‌ها یک خانواده بزرگ از مولکول‌های چسبان هستند، برخی از آنها باعث ایجاد اتصال محکم لکوسیت‌ها با اندوتلیوم فعال شده می‌شوند که یک مرحله مهم در مهاجرت لکوسیتی از خون به بافت‌ها است. اینتگرین‌های لکوسیتی مهم شامل LFA-1 و VLA-4 هستند که به ترتیب به ICAM-1 و VCAM-1 روی سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند. کموکاین‌ها و سایر سیگنال‌ها در محل‌های عفونت، میل پیوندی اینتگرین‌ها بر سطح لکوسیت‌ها را افزایش می‌دهند و سایتوکاین‌های مختلف (IL-1 و TNF) بروز لیگاندهای اینتگرینی را بر سطح آندوتلیوم می‌افزایند.
- کموکاین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌ها هستند که زمان و

چگونگی مهاجرت لکوسیت‌ها به سمت و به درون بافت‌ها را تنظیم می‌نمایند و نیز مکان‌های عملکردی لنفوسیت‌ها و سلول‌های DC در اندام‌های لنفاوی را سازماندهی می‌کنند. کموکاین‌ها به گیرنده‌های خود در سطح لکوسیت‌ها متصل شده و سیگنال افزایش میل اینتگرین‌های سطح لکوسیت و نیز کموکاینزیس لکوسیت‌ها را در امتداد شیب غلظتی کموکاین‌ها، ارسال می‌کنند. انواع مختلف لکوسیت‌ها و نیز لکوسیت‌ها در مراحل مختلف تمایز خود، پذیرنده‌های کموکاینی متفاوتی را بیان می‌کنند. همچنین، نوع کموکاین‌های موجود در بافت‌ها یا سلول‌های اندوتلیال با کموکاین‌های موجود در مناطق التهابی و بافت‌های مختلف، متفاوت است.

- مهاجرت لکوسیتی از خون به بافت‌ها نیازمند یک سری وقایع پشت سر هم از واکنش‌های متقابل با سلول‌های اندوتلیال است که با اتصال لکوسیتی با میل پیوندی کم و غلتیدن در طول سطح اندوتلیال آغاز می‌گردد (که با واسطهٔ سلکتین‌ها و لیگاندهای سلکتین انجام می‌شود). سپس کموکاین‌های بارز شده بر روی سلول‌های اندوتلیال به پذیرنده‌های کموکاینی روی لکوسیت‌های غلطان متصل شده و باعث تولید سیگنال‌هایی می‌گردد که افینیتی اینتگرین‌های سطح لکوسیت‌ها را افزایش می‌دهد. سپس، لکوسیت‌ها به طور محکم به اندوتلیوم متصل می‌شوند که از طریق واکنش‌های متقابل اینتگرین‌های لکوسیتی می‌باشد که به لیگاندهایی از خانواده بزرگ Ig بر روی اندوتلیوم متصل می‌شوند. در نهایت، لکوسیت‌ها در امتداد اتصالات بین سلولی بین سلول‌های اندوتلیال حرکت کرده و به درون بافت وارد می‌شوند.
- بازگردش لکوسیتی، فرآیندی است که توسط آن لنفوسیت‌های بکر به طور دائم از خون به اندام‌های لنفاوی ثانویه مهاجرت می‌کنند و از طریق لنفاتیک‌ها به داخل خون باز می‌گردند و به اندام‌های لنفاوی ثانویه دیگر می‌روند. این فرآیند، شانس برخورد سلول T یا B بکر با آنتی‌ژنی را که می‌شناسد به حداکثر می‌رساند و برای آغاز پاسخ‌های ایمنی مهم است.
- سلول‌های B و T بکر به طور ترجیحی به اندام‌های لنفاوی ثانویه مهاجرت می‌کنند، در گره‌های لنفی و پلاک‌های پیر این فرآیند از طریق اتصال L-selectin روی لنفوسیت‌ها به ادرسین گره لنفی محیطی روی HEV ها در گره‌های لنفی و پذیرنده CCR7 روی لنفوسیت‌ها که به کموکاین‌های CCL19 و CCL21 تولید شده در گره‌های لنفی متصل می‌شوند، انجام می‌پذیرد. در پولپ سفید طحال، HEV وجود ندارد و مهاجرت سلول‌های B و T به طحال به خوبی شناخته نشده است.
- در نواحی سلول‌های T غدد لنفاوی و طحال، سلول‌های T بکر به طور پایدار در امتداد شبکهٔ FRC حرکت کرده و به DCهای متصل شده به FRC برهم واکنش می‌دهد. اگر سلول T با DCای برخورد کند که در سطح خود آنتی‌ژن را عرضه کرده باشد آنتی‌ژن را شناسایی نموده، سلول T فعال شده و سلول‌های مجری و خاطره تولید می‌کند. اگر سلول T نتواند در عرض چند ساعت آنتی‌ژن مورد نظر خود را بیابد، گرهٔ لنفاوی به واسطهٔ S1PR سطح خود و گرادیان SIP از طریق لنفاتیک وابران ترک خواهد کرد.
- سلول‌های B بکری که وارد بافت‌های لنفاوی ثانویه شده‌اند، در پاسخ به گرادیان کموکاین CXCL13 متصل به پذیرندهٔ CXCR5 روی سلول‌های B، به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند. در داخل فولیکول، سلول‌های B روی شبکه رتیکولار ایجاد شده توسط سلول‌های دندرتیک فولیکولی (FDC) حرکت کرده و احتمالاً به آنتی‌ژن نمایش داده شده روی سایر سلول‌های موجود در فولیکول متصل می‌شوند.
- لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره‌ای که با تحریک آنتی‌ژنی سلول‌های بکر تولید می‌شوند از گره‌لنفی با یک فرآیند وابسته به S1P خارج می‌شوند. سلول‌های T اجرایی، بیان L-selectin و CCR7 را کاهش داده و بروز اینتگرین‌ها و لیگاندهای E-selectin و P-selectin را افزایش می‌دهند و این مولکول‌ها اتصال به اندوتلیوم در مناطق التهابی محیطی را انجام می‌دهند. لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره‌ای همچنین پذیرنده‌هایی برای کموکاین‌هایی بارز می‌کنند که در بافت‌های محیطی عفونی تولید می‌شوند.

- سلول‌های B بکری که توسط آنتی‌ژن در غدد لنفاوی، طحال و یا بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط فعال می‌شوند ممکن است به پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی با عمر کوتاه متمایز شوند که در اندام‌های لنفاوی ثانویه باقی می‌مانند. با کمک سلول‌های T، برخی از سلول‌های B ممکن است به پلاسمابلاست‌هایی متمایز شوند که از طریق خون به مغز استخوان یا مناطق مخاطی مهاجرت می‌کنند، جایی که می‌توانند با تمایز به پلاسماسل‌های با عمر طولانی، تا یک دورهٔ طولانی به ترشح آنتی‌بادی بپردازند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Adhesion Molecules

Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:678–689.

McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2015;107:331–339.

Muller WA. Localized signals that regulate transendothelial migration. *Curr Opin Immunol.* 2016;38:24–29.

Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:692–704.

Chemokines and Other Regulators of Migration

Bromley SK, Mempel TR, Luster AD. Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic. *Nat Immunol.* 2008;9:970–980.

Cyster JG, Schwab SR. Sphingosine-1-phosphate and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:69–94.

Lian J, Luster AD. Chemokine-guided cell positioning in the lymph node orchestrates the generation of adaptive immune responses. *Curr Opin Cell Biol.* 2015;36:1–6.

Lu E, Cyster JG. G-protein coupled receptors and ligands that organize humoral immune responses. *Immunol Revs.* 2019;289:158–172.

Schulz O, Hammerschmidt SI, Moschovakis GL, Forster R. Chemokines and chemokine receptors in lymphoid tissue dynamics. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:203–242.

Sokol CL, Luster AD. The chemokine system in innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7:a016303.

Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity.* 2012;36:705–716.

Lymphocyte Migration Through Lymphoid Tissues and Into Inflammatory Sites

Girard JP, Moussion C, Forster R. HEVs, lymphatics and homeostatic immune cell trafficking in lymph nodes. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:762–773.

*Gowans JL, Knight EJ. The route of re-circulation of lymphocytes in the rat. *P Roy Soc B-Biol Sci.* 1964;159:257–282 *(This and other papers from the Gowans laboratory describe rat thoracic duct cannulation studies that first demonstrated lymphocyte recirculation.)*

Hunter MC, Teijeira A, Halin C. T cell trafficking through lymphatic vessels. *Front Immunol.* 2016;7:613.

*Mackay CR, Marston WL, Dudler L. Naive and memory T cells show distinct pathways of lymphocyte recirculation. *J Exp Med.* 1990;171:801–817. *(This study, involving phenotypic analysis of T cells in afferent and efferent lymphatics of sheep, showed for the first time that naive and previoulsy activated/memory T cells follow different recirculation routes.)*

Masopust D, Schenkel JM. The integration of T cell migration, differentiation and function. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:309–320.

Permanyer M, Bosnjak B, Forster R. Dendritic cells, T cells and lymphatics: dialogues in migration and beyond. *Curr Opin Immunol.* 2018;53:173–179.

Qi H, Kastenmuller W, Germain RN. Spatiotemporal basis of innate and adaptive immunity in secondary lymphoid tissue. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014;30:141–167.



فصل ۴

ایمنی ذاتی

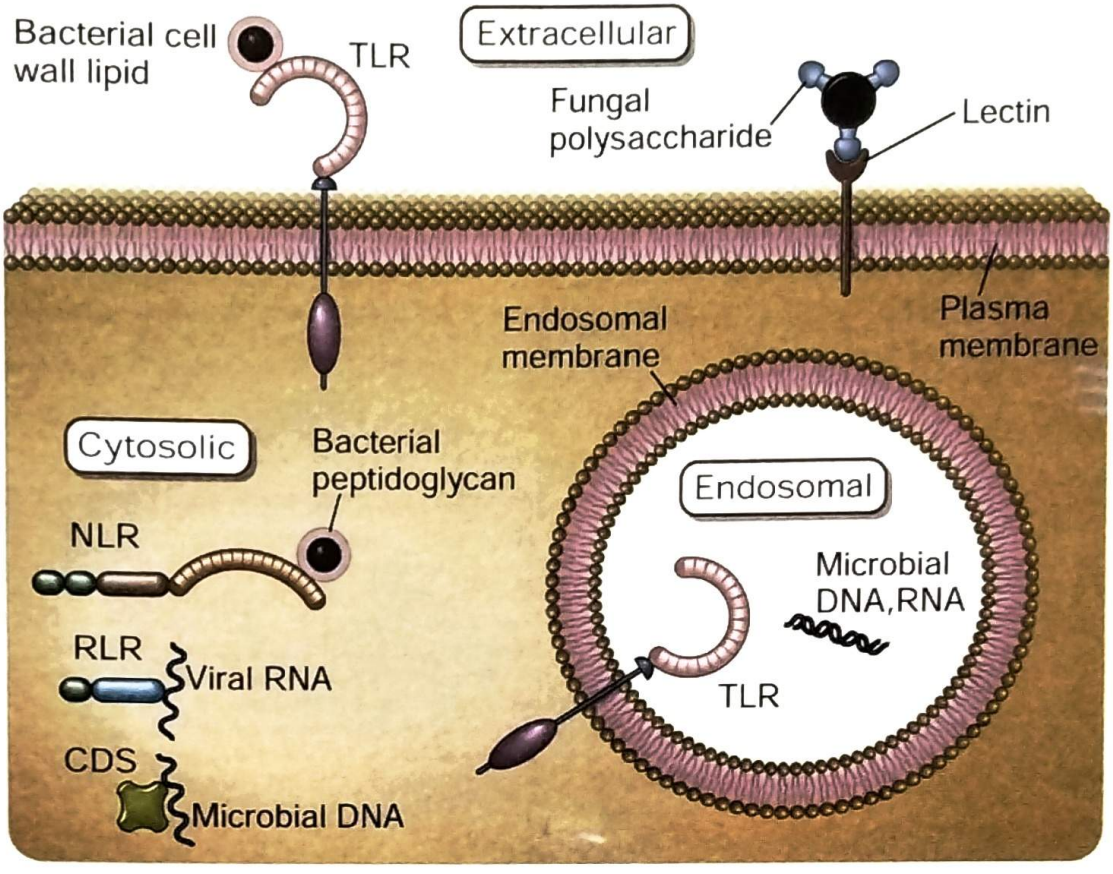
مروری بر ایمنی ذاتی ۹۳
عملکردهای پاسخ‌های ایمنی ذاتی ۹۳
ویژگی‌های مقایسه‌ای ایمنی ذاتی و آداپتیو ۹۵
تکامل ایمنی ذاتی ۹۶
شناسایی میکروب‌ها و آسیب‌های خودی به وسیلهٔ سیستم ایمنی ذاتی ۹۶
پذیرنده‌های شناساگر الگوی سلولی ۱۰۱
پذیرنده‌های شبه ـ Toll ۱۰۱
پذیرنده‌های سیتوزولی PAMP ها و DAMP ها ۱۰۶
سایر پذیرنده‌های شناساگر الگوی همراه با سلول ۱۱۵
اجزاء سلولی سیستم ایمنی ذاتی ۱۱۸
سدهای اپی‌تلیال ۱۱۸
فاگوسیت‌ها ۱۲۰
سلول‌های دندریتیک ۱۲۰
سلول‌های لنفوئیدی ذاتی تولید کنندهٔ سایتوکاین ۱۲۰
لنفوسیت‌های B و T با پذیرندهٔ آنتی‌ژنی دارای تنوع محدود ۱۲۷
ماست‌سل‌ها ۱۲۸
مولکول‌های اجرایی محلول ایمنی ذاتی ۱۲۸
سیستم کمپلمان ۱۲۹
پنتراکسین‌ها ۱۳۱
کلکتین‌ها و فیکولین‌ها ۱۳۱
پاسخ التهابی ۱۳۳
سایتوکاین‌های پیش التهابی اصلی ایمنی ذاتی ۱۳۳
ترتیب وقایع در التهاب: تغییرات عروقی و مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها ۱۴۰
فرو بردن و کشتن میکروب‌ها توسط فاگوسیت‌های فعال ۱۴۱
نقش ماکروفاژها در ترمیم بافت ۱۴۴
عواقب سیستمیک و پاتولوژیک التهاب ۱۴۴
پاسخ ضدویروسی ۱۴۶
تحریک ایمنی آداپتیو ۱۴۹
مکانیسم‌های محدود کنندهٔ پاسخ‌های ایمنی ذاتی ۱۵۱
خلاصه ۱۵۲

مروری بر ایمنی ذاتی

واژهٔ **ایمنی ذاتی** اشاره به مکانیسم‌های دفاعی دارد که همیشه حضور داشته، آمادهٔ مقابله با میکروب‌ها و سایر عوامل مهاجم می‌باشد. سیستم ایمنی ذاتی که به طور خلاصه در فصل اول معرفی شد، شامل سلول‌ها و مولکول‌های محلول بسیاری در بافت‌ها و خون می‌باشند که از تهاجم میکروب‌ها و تثبیت عفونت جلوگیری می‌کنند. اگر میکروب‌ها در بدن جای پا پیدا کنند، پاسخ‌های ایمنی ذاتی دفاع اولیه را فراهم می‌کنند، قبل از اینکه پاسخ‌های ایمنی آداپتیو ایجاد شوند (شکل ۱-۱ را ببینید). در این فصل ما اجزاء، ویژگی و مکانیسم‌های ضد میکروبی سیستم ایمنی ذاتی را با جزئیات بیشتر تشریح خواهیم کرد. تمرکز بیشتر فصل‌های بعدی این کتاب بر نقش پاسخ ایمنی آداپتیو در دفاع میزبان و بیماری می‌باشد.

عملکردهای پاسخ‌های ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی بر علیه عفونت‌ها می‌باشد و چندین عملکرد ضروری را انجام می‌دهد که ما را در برابر



شکل ۱-۴. موقعیت‌های سلولی پذیرنده‌های شناساگر الگوی سیستم ایمنی ذاتی. برخی از مولکول‌های شناساگر الگو شامل اعضای خانواده TLR (شکل ۲-۴ را ببینید) و پذیرنده‌های لکتین می‌باشند که روی سطح سلول بارز می‌شوند، جایی که می‌توانند به الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن‌های خارج سلولی متصل شوند. سایر TLR ها روی غشاء اندوزومی بارز شده و اسیدهای نوکلئیک میکروب‌های فاگوسیتوز شده به وسیله سلول را شناسایی می‌کنند. علاوه بر این، سلول‌ها دارای حسگرهای سیتوزولی عفونت میکروبی هستند، از جمله پروتئین‌های خانواده NLRها، RLRها، و CDS. تنها نمونه‌های منتخبی از PAMPهای میکروبی شناسایی شده توسط این رسپتورها نشان داده شده است. پذیرنده‌های سیتوزولی که محصولات سلول‌های آسیب دیده (DAMPs) و همچنین برخی میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند، در شکل ۴-۴ نشان داده شده است. CDS، حسگر سیتوزولی DNA؛ NLR، پذیرنده شبه NOD؛ RLR، پذیرنده شبه RIG؛ TLR، پذیرنده شبه Toll.

میکروب‌ها و آسیب بافتی محافظت می‌کند. اجزاء اصلی سیستم ایمنی ذاتی شامل سد اپی‌تلیال، که مانع ورود میکروب‌ها می‌شود؛ سلول‌های نگهبان بافتی شامل ماکروفاژها، ماست‌سل‌ها و سلول‌های دندریتیک (DC) که میکروب‌های عبور یافته از اپی‌تلیال را شناسایی کرده و پاسخ‌های میزبان را آغاز می‌کنند؛ سلول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها)، شامل نوتروفیل‌ها، منوسیت‌هایی که در بافت‌ها تبدیل به ماکروفاژها می‌شوند، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سایر سلول‌ها می‌باشد که از خون به بافت‌ها وارد شده و میکروب‌هایی که از طریق اپی‌تلیال حمله کرده‌اند و همچنین سلول‌های آسیب دیده میزبان را حذف می‌کنند.

همچنین، ایمنی ذاتی دارای چندین نوع از پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشد که با میکروب‌های داخل و خارج گردش خون مبارزه می‌کنند. ما بعداً در این فصل در مورد عملکرد هر یک از این موارد بحث خواهیم کرد. انواع بسیاری از سلول‌های دیگر از جمله سلول‌های اپی‌تلیال و سایر سلول‌های بافتی، نیز دارای مکانیسم‌های ذاتی جهت دفاع از خود در برابر میکروب‌ها می‌باشند.

- ***دو نوع اصلی پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی که در برابر میکرب‌ها حفاظت ایجاد می‌کنند، التهاب و دفاع ضدویروسی است.*** التهاب فرآیندی است که

توسط آن لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی در گردش به محل عفونت در بافت‌ها فراخوانده شده و جهت انهدام و حذف عوامل مهاجم فعال می‌شوند. همچنین التهاب واکنش اصلی علیه سلول‌های مرده یا آسیب دیده غیرمرتبط با عفونت و تجمعات مواد غیرطبیعی در سلول‌ها و بافت‌ها است. مکانیسم‌های دفاع ضد ویروسی از تکثیر ویروس جلوگیری کرده و باعث افزایش کشته‌شدن سلول‌های آلوده می‌گردد، بنابراین منجر به حذف ذخایر عفونت ویروسی بدون واکنش التهابی می‌گردد (اگرچه التهاب ممکن است در دفاع علیه ویروس‌ها مشارکت داشته باشد).

پاسخ‌های ایمنی ذاتی ویژگی‌های کلی مهمی دارند.

- ***دفاع فیزیکی و شیمیایی در سدهای اپی‌تلیالی، مانند پوست و پوشش مجاری گوارشی و تنفسی مانع ورود میکروب می‌گردد.*** میکروب‌ها تنها هنگامی که قادر به عبور از اپی‌تلیال باشند، توانایی کلونیزه شدن در بافت‌ها را دارند. اگر این سدها آسیب ببینند و یا اینکه میکروب‌ها قادر به نفوذ در آنها باشند، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو جهت ایجاد مسیرهای دفاعی بعدی فعال می‌گردند.
- ***ایمنی ذاتی نخستین پاسخ در برابر میکروب‌ها است که موجب کنترل یا حذف عفونت توسط بسیاری از پاتوژن‌ها در بدن میزبان می‌شود.*** این پاسخ‌ها توسط میکروب‌هایی که از سدهای اپی‌تلیال عبور می‌کنند فعال می‌شوند. پاسخ‌ها توسط سلول‌های مقیم بافت و سایر سلول‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی فراخوان شده از خون در فرآیند التهاب ایجاد می‌شوند. اهمیت ایمنی ذاتی در دفاع میزبان با مطالعات تجربی و مشاهدات بالینی ثابت شده است. این مطالعات نشان داده‌اند کمبودها، مهار یا حذف هر یک از مکانیسم‌های مختلف ایمنی ذاتی، استعداد ابتلاء به عفونت‌ها را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد، حتی زمانی که سیستم ایمنی آداپتیو دست‌نخورده و کارا باشد. بسیاری از میکروب‌های پاتوژن، استراتژی‌هائی را جهت مقابله با ایمنی ذاتی به کار می‌گیرند و این استراتژی‌ها در بیماری‌زایی میکروب‌ها نقش اساسی دارند. پاسخ‌های ایمنی ذاتی به چنین میکروب‌هایی، عفونت را تا زمانی که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو فعال شوند، کنترل می‌کنند. پاسخهای ایمنی آداپتیو که اغلب قویتر و اختصاصی‌تر هستند، در حذف میکروبهایی که در برابر مکانیسم‌های دفاعی ایمنی ذاتی مقاومت نشان می‌دهند، نقش اساسی دارند.
- ***مکانیسم‌های ایمنی ذاتی سلول‌های آسیب دیده را حذف کرده و فرآیند ترمیم بافت را آغاز می‌نمایند.*** این مکانیسم‌ها مولکول‌های میزبان را، که از سلول‌های مرده، آسیب دیده و یا تحت استرس تولید، آزاد و یا در آنها مجتمع می‌شوند، شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند. آسیبی که این پاسخ‌های ذاتی را آغاز می‌کند، ممکن است در هر یک از دو وضعیت وجود عفونت و یا فقدان آن، که با حضور سلول‌های استریل و آسیب بافتی همراه است، روی دهد.
- ***پاسخ‌های ایمنی ذاتی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را تحریک می‌کند و ماهیت این پاسخ‌ها را طوری تحت تأثیر قرار می‌دهد که بتوانند در برابر انواع مختلف میکروب‌ها به طور مؤثری عمل نمایند.*** بنابراین، ایمنی ذاتی نه تنها به عنوان خط دفاعی اولیه بلافاصله بعد از عفونت عمل می‌کند، بلکه سیگنال های خطری فراهم می‌کند که سیستم ایمنی آداپتیو را برای پاسخ‌دهی آگاه می‌سازد. علاوه بر این، اجزاء مختلف پاسخ ایمنی ذاتی اغلب در برابر انواع مختلف میکروب‌ها واکنش متفاوتی نشان می‌دهند (برای نمونه، باکتری‌های خارج سلولی در مقایسه با ویروس‌های داخل سلولی) و بنابراین پاسخ ایمنی آداپتیو ایجاد شده را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در مورد این مطلب در انتهای فصل دوباره بحث خواهیم کرد.

ویژگی‌های مقایسه‌ای ایمنی ذاتی و آداپتیو

به منظور درک اینکه چگونه ایمنی ذاتی و آداپتیو یکدیگر را به منظور حفاظت علیه پاتوژن‌ها تکمیل می‌کنند، مشخص کردن تفاوت‌های مهم آنها آموزنده می‌باشد.

- پاسخ‌های ایمنی ذاتی علیه یک میکروب به سرعت ایجاد می‌شوند و نیاز به برخورد قبلی با میکروب ندارند. به عبارت دیگر، مولکول‌ها و سلول‌های اجرایی ایمنی ذاتی حتی قبل از عفونت در مقادیر کافی وجود دارند و

کاملاً عملکردی می‌باشند یا اینکه به سرعت توسط میکروب‌ها جهت مهار، کنترل یا حذف عفونت‌ها فعال می‌شوند. در مقابل، پاسخ‌های ایمنی آداپتیو مؤثر علیه میکروب تازه وارد شده در عرض بیش از چندین روز تکامل می‌یابند تا کلون‌های لنفوسیت‌های بکر اختصاصی آنتی‌ژن گسترش یابند و به سلول‌های اجرایی عملکردی متمایز شوند.

- در اکثر پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها، تغییر قابل توجهی در کیفیت یا شدت پاسخ ایمنی ذاتی ضد یک میکروب به دنبال تماس‌های مکرر وجود ندارد. به این معنی که خاطره کمی وجود دارد یا اصلاً وجود ندارد. در مقابل، تماس مکرر با یک میکروب سرعت، شدت و کارایی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را افزایش می‌دهد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ایمنی ذاتی دارای مقداری خاطره (memory) می‌باشد به این ترتیب که شدت پاسخ‌های ماکروفاژ و سلول کشنده طبیعی (NK) به عفونت‌های خاصی به دنبال عفونت‌های متوالی افزایش می‌یابد. این که چقدر این پاسخ‌های ذاتی خاطره مانند اختصاصی هستند، کدام ویروس‌ها و چه تعداد میکروب قادر به ایجاد آن هستند و آیا چنین پاسخ‌هایی در افزایش مصونیت علیه عفونت‌های مکرر نقش دارند، مشخص نیست.
- همان طور که بعداً شرح داده می‌شود، سیستم‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو در اختصاصیت برای ساختارهای میکروبی و در تنوع پذیرنده‌های خود بسیار متفاوت می‌باشند.

تکامل ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی از لحاظ فیلوژنی قدیمی‌ترین بخش سیستم ایمنی می‌باشد. ایمنی ذاتی همزمان با تکامل میکروب‌ها، به منظور حفاظت تمامی ارگانیسم‌ها در برابر عفونت‌ها تکامل یافته است. برخی اجزاء سیستم ایمنی ذاتی پستانداران شباهت زیادی به اجزایی در گیاهان و حشرات دارند که مؤید آن است که این اجزاء سال‌ها قبل از اجداد مشترک در حین تکامل ایجاد شده‌اند. برای مثال پپتیدهایی که برای باکتری‌ها و قارچ‌ها سمی هستند و دیفنسین‌ها (defensins) نامیده می‌شوند، در گیاهان و پستانداران یافت می‌شوند و در هر دو شکل حیات، ساختار سوم مشابهی دارند. خانواده‌ای از پذیرنده‌ها که بعداً در این فصل به تفصیل بحث می‌شوند، پذیرنده‌های شبه-Toll (Toll-like receptors) نامیده می‌شوند. این پذیرنده‌ها، میکروب‌های پاتوژن را شناسایی کرده و مکانیسم‌های دفاعی ضد میکروبی را فعال می‌کنند. پذیرنده‌های شبه- Toll در هر شکلی از حیات در درخت تکاملی از حشرات تا پستانداران یافت شده‌اند. مسیر اصلی انتقال سیگنال که پذیرنده‌های شبه- Toll برای فعال کردن سلول‌ها مورد استفاده قرار می‌دهند، مسیر NF-κB (nuclear factor kappa B) در پستانداران است که در طول تکامل به طور قابل توجهی حفظ شده است. در حقیقت، اغلب مکانیسم‌های دفاعی ایمنی ذاتی که در این فصل بحث می‌شوند در ابتدای تکامل، پس از ایجاد ارگانیسم‌های پرسلولی پیچیده، حدود ۷۵۰ میلیون سال پیش ایجاد شده‌اند. در مقابل، سیستم ایمنی آداپتیو تنها در مهره‌دارانی که حدود ۳۵۰ تا ۵۰۰ میلیون سال قبل تکامل یافته‌اند، قابل شناسایی بوده است. یک گواهی حاکی بر اهمیت ایمنی ذاتی این است که ژنوم انسان دارای تقریباً ۸۵۰ ژن است که به طور مستقیم با پاسخ‌های ایمنی ذاتی مرتبط می‌باشند، در حالی که این تعداد برای ایمنی آداپتیو در حدود ۵۷۵ ژن است.

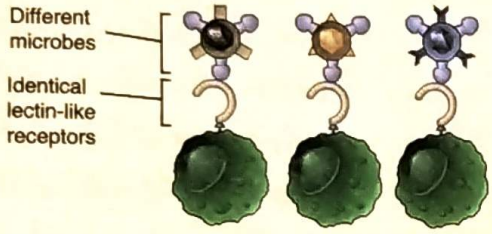
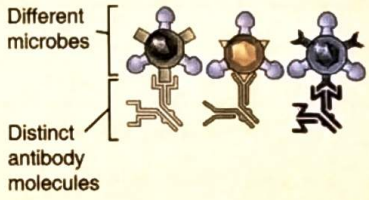
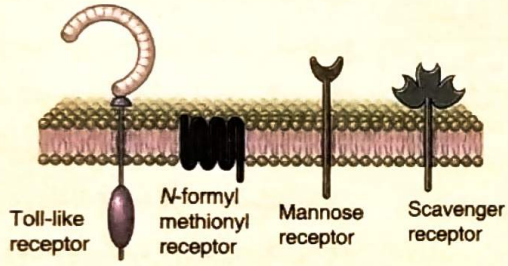
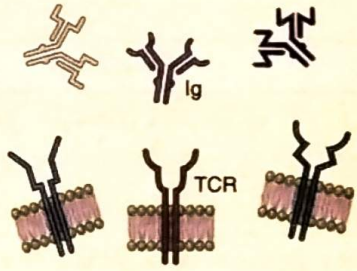
ما بحث خود را در مورد ایمنی ذاتی با توضیح اینکه چگونه سیستم ایمنی ذاتی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده میزبان را شناسایی می‌کند، شروع می‌کنیم. سپس درباره اجزای ایمنی ذاتی و عملکردهای آنها در دفاع میزبان بحث خواهیم کرد.

شناسایی میکروب‌ها و آسیب‌های خودی به وسیلهٔ سیستم ایمنی ذاتی

ویژگی‌های شناسایی ایمنی ذاتی برای مقابله با میکروب‌ها تکامل یافته است که از جنبه‌های متعددی با ویژگی‌های سیستم ایمنی آداپتیو متفاوت می‌باشد (جدول ۱-۴).

پاسخ ایمنی ذاتی با شناسایی مجموعه نسبتاً محدودی از ساختارهای مولکولی فعال می‌شود. این مجموعه شامل محصولات میکروب‌ها بوده و یا ساختارهایی هستند که توسط سلول‌های آسیب دیده یا مرده میزبان بارز می‌شوند. تخمین زده می‌شود که سیستم ایمنی ذاتی تنها حدود ۱۰۰۰ محصول میکروبی و سلول آسیب دیده را شناسایی می‌کند. در مقابل، سیستم ایمنی آداپتیو به صورت بالقوه می‌تواند

جدول ۱-۴. ویژگی ایمنی ذاتی و آداپتیو

	Innate Immunity	Adaptive Immunity
Specificity	For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns) 	For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens 
Number of microbial molecules recognized	About 1000 molecular patterns (estimated)	$>10^7$ antigens
Receptors	Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors) 	Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity 
Number and types of receptors	<100 different types of invariant receptors	Only two types of receptors (Ig and TCR), with millions of variations of each
Distribution of receptors	**Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage**	**Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors**
Genes encoding receptors	Germline encoded, in all cells	Formed by somatic recombination of gene segments only in B and T cells
Discrimination of self and nonself	**Yes; healthy host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions**	**Yes; based on elimination or inactivation of self reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)**

Ig, Immunoglobulin; *TCR*, T cell antigen receptor.

میلیون‌ها آنتی‌ژن میکروبی مختلف را شناسایی کند، و همچنین می‌تواند آنتی‌ژن‌های محیطی غیرمیکروبی و آنتی‌ژن‌های خودی، که به طور طبیعی در بافت‌های سالم حضور دارند، شناسایی کند.

سیستم ایمنی ذاتی از پذیرنده‌های نامتغیر کد شده در ژرم‌لاین (germline-encoded) جهت شناسایی محصولات میکروبی و سایر محصولات استفاده می‌کند. در مقابل، سیستم ایمنی آداپتیو از پذیرنده‌های بسیار متغیر و متنوع جهت شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه استفاده می‌کند.

سیستم ایمنی ذاتی ساختارهای مولکولی را شناسائی می‌کند که توسط پاتوژن‌های میکروبی تولید می‌شوند. مواد میکروبی که ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند، در انواع کلاس‌های میکروبی مشترک هستند و **الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن** (pathogen-associated molecular patterns **[PAMPs]**) نامیده می‌شوند. انواع مختلف میکروب‌ها (مانند ویروس‌ها، باکتری‌های گرم منفی، باکتری‌های گرم مثبت و قارچ‌ها)، PAMPهای متفاوتی را بارز می‌کنند (جدول ۲-۴). این ساختارها شامل: اسیدهای

نوکلئیکی که منحصر به میکروب‌ها هستند و یا در میکروب‌ها فراوان‌تر از سلول‌های میزبان می‌باشند. نظیر RNA دورشته‌ای در ویروس‌های در حال تکثیر و توالی‌های CpG غیرمتیله DNA در باکتری‌ها؛ ویژگی‌هائی از پروتئین‌ها که در میکروب‌ها یافت می‌شوند نظیر آغاز توالی پروتئین به وسیلهٔ N ـ فورمیل‌متیونین که مشخصهٔ پروتئین‌های باکتریائی است؛ و کمپلکس لیپیدها و کربوئیدرات‌ها که به وسیلهٔ میکروب‌ها ولی نه سلول‌های پستانداران ساخته می‌شوند، نظیر لیپوپلی‌ساکارید (LPS) در باکتری‌های گرم منفی، اسید لیپوتئیکوئیک در باکتری‌های گرم مثبت و اولیگوساکاریدهای با مانوز انتهایی که در گلیکوپروتئین‌های میکروبی و نه پستانداران یافت می‌شوند، هستند.

سیستم ایمنی ذاتی وجود عفونت، اما نه پاتوژن خاصی را تشخیص می‌دهد. با شناسایی PAMPها که توسط انواع گسترده‌ای از میکروب‌ها تولید می‌شوند، و محصولات آسیب سلولی که اغلب توسط پاتوژن‌ها ایجاد می‌شوند، سیستم ایمنی ذاتی دفاع میزبان را صرف‌نظر از گونهٔ میکروبی خاصی آغاز می‌کند. در مقابل، سیستم ایمنی آداپتیو قادر به شناسایی طیف بسیار گسترده‌ای از مواد بیگانه (آنتی‌ژن‌ها) متنوع است، که ممکن است منحصر به گونه‌های میکروبی متفاوت باشند و یا اینکه نامرتبط به عفونت میکروبی یا آسیب بافتی باشند.

سیستم ایمنی ذاتی فرآورده‌های میکروبی را که اغلب برای بقاء میکروب‌ها مورد نیاز هستند، شناسایی می‌کند. این سازگاری تکاملی شناسایی ایمنی ذاتی مهم است زیرا تضمین می‌کند که میکروب‌ها نمی‌توانند به وسیلهٔ موتاسیون ملکول‌هایی که توسط میزبان شناسایی می‌شوند، از سیستم ایمنی ذاتی فرار کنند. نمونه‌ای از یک هدف ایمنی ذاتی که وجود آن برای میکروب‌ها ضرورت دارد، RNA ویروسی دورشته‌ای است که یک واسطه ضروری در سیکل زندگی بسیاری از ویروس‌ها است. به همین ترتیب LPS و اسید لیپوتیکوئیک از اجزای ساختمانی دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها هستند که توسط پذیرنده‌های ایمنی ذاتی مورد شناسایی قرار می‌گیرند؛ و هر دو برای بقای باکتریایی مورد نیاز هستند. برعکس، همانطور که در فصل ۱۶ خواهیم دید، میکروب‌ها ممکن است دچار موتاسیون شده یا بسیاری از آنتی‌ژن‌های مورد شناسایی توسط سیستم ایمنی آداپتیو را از دست بدهند، بدین ترتیب بدون این که بقای آنها به خطر بیافتد از دفاع میزبان فرار می‌کنند.

سیستم ایمنی ذاتی مولکول‌های درون‌زاد را که به وسیله سلول‌های آسیب دیده یا در حال مرگ تولید می‌شوند یا از آنها آزاد می‌شوند، را نیز شناسایی می‌کند. این مواد **الگوهای مولکولی همراه با آسیب**

جدول ۲-۴. مثال‌هایی از PAMPها و DAMPها

الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن	
اسیدهای نوکلئیک	ssRNA: ویروس‌ها dsRNA: ویروس‌ها CpG غیرمتیله: ویروس‌ها، باکتری
پروتئین‌ها	پیلین: باکتری فلاژلین: باکتری
لیپیدهای دیوارهٔ سلولی	LPS: باکتری‌های گرم منفی لیپوتئیکوئیک اسید: باکتری‌های گرم مثبت
کربوهیدرات‌ها	مانان: قارچ، باکتری گلوکان‌ها: قارچ
الگوهای مولکولی همراه با آسیب	
پروتئین‌های القاءشده با استرس	HSPها
کریستال‌ها	مونوسدیم اورات
ماتریکس خارج سلولی برش خورده به طریق پروتئولیتیک	پپتیدهای پروتئوگلیکان
اجزاء میتوکندریایی یافت شده در خارج میتوکندری	پپتیدهای فرمیله خارج سلولی و ATP
پروتئین‌های هسته‌ای یا نوکلئیک اسیدهای یافت شده در خارج هسته	HMGB1 خارج سلولی، هیستون‌ها، dsDNA سیتوپلاسمی

ATP، آدنوزین تری‌فسفات؛ CpG، اولیگونوکلئوتید غنی از سیتوزین - گوانین؛ dsRNA، RNA دو رشته‌ای؛ HMGB1، High-mobility group box 1؛ HSP، پروتئین شوک حرارتی؛ LPS، لیپوپلی‌ساکارید؛ ssRNA، RNA تک‌رشته‌ای.

[damage-associated molecular patterns **(DAMPs)**] نامیده می‌شوند (جدول ۲-۴ را ببینید). DAMP ها ممکن است در نتیجه آسیب سلولی توسط عفونت ایجاد شوند، اما آنها ممکن است نشان‌دهندهٔ آسیب استریل به سلول‌ها نیز باشند که توسط بسیاری از محرک‌ها مانند توکسین‌های شیمیایی، سوختگی‌ها، تروما یا کاهش خونرسانی ایجاد شده باشند. DAMP ها عموماً از سلول‌هایی که توسط آپوپتوز در حال مرگ هستند، آزاد نمی‌شوند. در برخی موارد، ملکول‌های درون‌زاد از جمله برخی سایتوکاین‌ها که توسط سلول‌های سالم تولید شده‌اند، هنگام آسیب سلول آزاد می‌شوند و سپس پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند. این ملکول‌ها زیرگروهی از DAMPها هستند که اغلب **هشدار دهنده‌ها** (alarmins) نامیده می‌شوند، زیرا حضور آنها در خارج از سلول، به سیستم ایمنی هشدار می‌دهد که رخدادی باعث آسیب یا مرگ سلولی شده است.

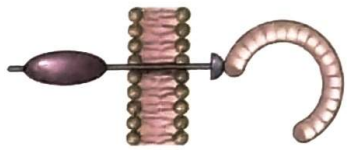
سیستم ایمنی ذاتی از چندین نوع پذیرنده سلولی که در محل‌های مختلف سلولی قرار دارند و نیز مولکول‌های محلول موجود در خون و ترشحات مخاطی جهت شناسایی PAMP ها و DAMP ها استفاده می‌نماید (جدول ۳-۴). در سیستم ایمنی ذاتی مولکول‌های شناساگر مرتبط با سلول به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها (عمدتاً ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها)، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های اپی‌تلیال تشکیل دهندهٔ سد موجود بین بدن و محیط خارج، ماست‌سل‌ها و بسیاری از انواع دیگر سلول‌های مقیم در بافت‌ها بیان می‌شوند. این پذیرنده‌های سلولی برای الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن و آسیب سلولی، اغلب **پذیرنده‌های شناساگر الگو** (pattern recognition receptors) نامیده می‌شوند. آنها روی سطح سلول، درون وزیکول‌های فاگوسیتیک و در سیتوزول انواع مختلف سلول‌ها بارز می‌شوند. همه اینها مکان‌هایی هستند که میکروب‌ها یا محصولات آنها می‌توانند حضور داشته باشند (شکل ۱-۴). زمانی که این پذیرنده‌های شناساگر الگوی مرتبط با سلول، به PAMP ها و DAMP ها متصل می‌شوند، مسیرهای انتقال سیگنال را فعال می‌کنند که عملکردهای ضدمیکروبی و پیش‌التهابی را در سلول‌هایی که در آنها بیان شده‌اند، افزایش می‌دهند. به علاوه پروتئین‌های زیادی در خون و مایعات خارج سلولی وجود دارند (جدول ۳-۴ را ببینید) که PAMP ها را شناسایی می‌کنند. این مولکول‌های محلول مسئول تسهیل پاکسازی میکروب‌ها از خون و مایعات خارج سلولی از طریق افزایش برداشت به داخل فاگوسیت‌ها یا فعال‌کردن مکانیسم‌های کشتن خارج سلولی هستند.

پذیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی توسط ژن‌های به ارث رسیده (ژرم‌لاین) کد می‌شوند، در حالی‌که ژن‌های کد کننده پذیرنده‌های ایمنی آداپتیو توسط نوترکیبی سوماتیک قطعات ژنی در پیش‌سازهای لنفوسیت‌های بالغ ایجاد می‌شوند. در نتیجه تنوع پذیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی و طیف ویژگی‌های آنها در مقایسه با سلول‌های B و T در سیستم ایمنی آداپتیو کمتر است. تخمین زده شده است که شناسایی آنتی‌ژن به وسیله سیستم ایمنی ذاتی توسط حدود ۱۰۰ پذیرنده مختلف صورت می‌گیرد که این پذیرنده‌ها متعلق به چندین خانواده پروتئینی هستند، در حالی که در سیستم ایمنی آداپتیو فقط دو خانواده از پذیرنده‌ها (ایمونوگلبولین‌ها [Ig] و پذیرنده‌های سلول T) هر کدام با میلیون‌ها تنوع وجود دارند که تعداد گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند. به علاوه در حالی که سیستم ایمنی آداپتیو می‌تواند بین آنتی‌ژن‌های میکروب‌های مختلف از یک کلاس و حتی آنتی‌ژن‌های مختلف یک نوع میکروب تمایز قائل شود، ایمنی ذاتی می‌تواند تنها کلاس‌های میکروبی یا سلول‌های آسیب دیده را از سلول‌های سالم افتراق دهد، اما گونه‌های میکروبی خاص یا انواع سلول‌ها را از هم تمایز نمی‌دهد.

سیستم ایمنی ذاتی علیه بافت‌ها و سلول‌های سالم و طبیعی واکنش نمی‌دهد. این ویژگی برای سلامت ارگانیسم مهم است. شکست در شناسایی سلول‌های خودی سالم به دلیل سه مکانیسم عمده می‌باشد. سلول‌های طبیعی لیگاندهایی برای پذیرنده‌های ایمنی ذاتی تولید نمی‌کنند، این پذیرنده‌ها در بخش‌های سلولی واقع شده‌اند که با مولکول‌های میزبان که می‌توانند شناسایی کنند، مواجه نمی‌شوند و پروتئین‌های تنظیمی بیان شده توسط سلول‌های طبیعی، فعال شدن اجزای ایمنی ذاتی را مهار می‌کنند. مثال‌هایی از چنین تنظیمی را بعداً در این فصل بحث خواهیم کرد.

با این مقدمه، ما می‌توانیم بحث درباره انواع زیاد مولکول‌هایی که در بدن قادر به شناسایی PAMPها و DAMPها هستند، را با تمرکز بر ویژگی، موقعیت و عملکرد

جدول ۳-۴. مولکول‌های شناساگر الگوی سیستم ایمنی ذاتی

پذیرنده‌های شناساگر الگو	محل	مثال‌های اختصاصی	لیگاندها (PAMP یا DAMP)
همراه سلول			
TLRs 	غشاء پلاسمایی و غشاهای اندوزومی سلول‌های دندریتیک، فاگوسیت‌ها، سلول‌های B، سلول‌های آندوتلیال و بسیاری از سایر انواع سلول‌ها	TLR 1-9	ـ مولکول‌های میکروبی متنوع نظیر LPS، پپتیدوگلیکان‌های باکتریایی؛ اسید نوکلئیک ویروسی
NLRs 	سیتوزول فاگوسیت‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال و دیگر سلول‌ها	NOD1/2 خانواده NLRP (اینفلامازوم‌ها)	ـ پپتیدوگلیکان‌های دیواره سلولی باکتری‌ها ـ کریستال‌های درون سلولی (اورات، سیلیکا)، تغییرات در ATP سیتوزولی و غلظت‌های یونی، آسیب لیزوزومی
RLRs 	سیتوزول فاگوسیت‌ها و دیگر سلول‌ها	RIG-1, MDA-5	ـ RNA ویروسی
CDSs 	سیتوزول بسیاری از انواع سلول‌ها	AIM2، STING-associated CDSs	DNA ویروسی و باکتریایی
CLRs 	غشاهای پلاسمایی فاگوسیت‌ها	پذیرنده مانوز DC-sign Dectin-1, Dectin-2	ـ کربوهیدرات‌های سطح میکروب‌ها با مانوز و فوکوز انتهایی ـ گلوکان‌های موجود در دیواره‌های سلولی قارچی و باکتریایی
پذیرنده‌های رفتگر 	غشاهای پلاسمایی فاگوسیت‌ها	CD36	ـ دی‌اسیل گلیسریدهای میکروبی
پذیرنده‌های N-formyl met-leu-phe 	غشاهای پلاسمایی فاگوسیت‌ها	FPRL1 و FPR	ـ پپتیدهای حاوی بنیان‌های N-formyl methionyl
محلول			
پنتراکسین‌ها 	پلاسما	C-reactive protein	ـ فسفوریل کولین میکروبی و فسفاتیدیل اتانول آمین

جدول ۳-۴. مولکول‌های شناساگر الگوی سیستم ایمنی ذاتی (ادامه)

پذیرنده‌های شناساگر الگو	محل	مثال‌های اختصاصی	لیگاندهای PAMP/DAMP
کالکتین‌ها	پلاسما	لکتین متصل به مانوز	ـ کربوهیدرات با مانوز انتهایی و فوکوز
	آلوئول‌ها	پروتئین‌های سورفاکتانت SP-A و SP-D	ـ ساختارهای میکروبی مختلف
فیکولین‌ها	پلاسما	Ficolin	ـ N-acetylglucosamine و lipoteichoic acid اجزای دیواره‌های سلولی باکتری‌های گرم مثبت
			
کمپلمان	پلاسما	پروتئین‌های کمپلمان مختلف	ـ سطوح میکروبی
			

AIM_2، Absent in melanoma-2؛ CDSs، حسگرهای سیتوزولی DNA؛ CLRs، پذیرنده‌های شبه لکتین نوع C؛ DAMP، الگوی ملکولی مرتبط با آسیب؛ DC، سلول‌های دندرتیک؛ MDA، ژن مرتبط با تمایز ملانوما؛ NLRs، پذیرنده‌های شبه NOD؛ NOD، دومین الیگومریزاسیون نوکلئوتید؛ PAMP، الگوی ملکولی مرتبط با پاتوژن؛ RLRs، پذیرنده‌های شبه RIG؛ SP-D، سورفاکتانت پروتئین D؛ STING، تحریک کننده ژن‌های IFN؛ TLRs، پذیرنده‌های شبه Toll.

آنها پیش ببریم. ما بحث را با مولکول‌های همراه سلول که بر غشاها یا در سیتوزول سلول‌ها بارز می‌شوند، شروع خواهیم کرد. مولکول‌های محلول اجرایی و شناساگر ایمنی ذاتی، که در خون و مایعات خارج سلولی یافت می‌شوند، بعداً توضیح داده خواهند شد.

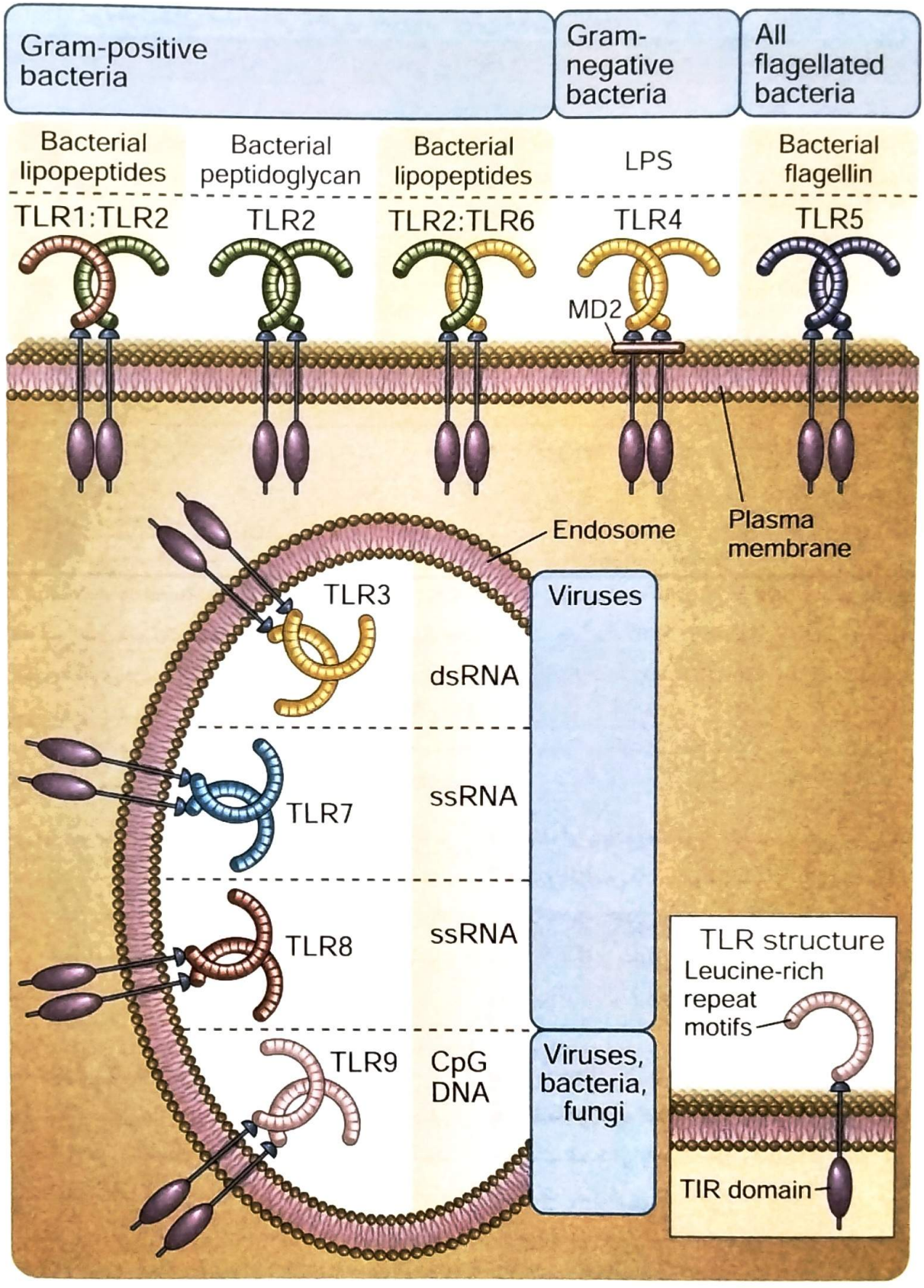
پذیرنده‌های شناساگر الگوی سلولی

بسیاری از انواع سلول‌ها پذیرنده‌های شناساگر الگو را بارز کرده و بنابراین در پاسخ‌های ایمنی ذاتی شرکت می‌کنند. فاگوسیت‌ها به ویژه ماکروفاژها، و سلول‌های دندریتیک، انواع مختلف و مقادیر فراوانی از این پذیرنده‌ها را بارز می‌کنند. این موضوع با نقش اساسی فاگوسیت‌ها در شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده و بلع آنها برای انهدام، همچنین نقش سلول‌های دندریتیک در واکنش به میکروب‌ها، به نحوی که التهاب و ایمنی آداپتیو متعاقب آن را ایجاد کند در ارتباط است. پذیرنده‌های شناساگر الگو با مسیرهای انتقال سیگنال داخل سلولی در ارتباط هستند که پاسخ‌های سلولی مختلفی را فعال می‌کنند. این پاسخ‌ها شامل تولید مولکول‌هایی هستند که التهاب را افزایش داده و میکروب‌ها را تخریب می‌کنند.

ما بحث را حول چندین کلاس مجزای پذیرنده‌های شناساگر الگوی سلولی دسته‌بندی می‌کنیم که از لحاظ ساختار و ویژگی برای انواع مختلف میکروب‌ها متفاوت هستند.

پذیرنده‌های شبه ـ Toll

پذیرنده‌های شبه Toll (TLR) خانواده‌ای از لحاظ تکاملی حفاظت شده از پذیرنده‌های شناساگر الگو هستند که توسط بسیاری از انواع سلول‌ها بارز می‌شوند و محصولات انواع مختلف میکروب‌ها و نیز مولکول‌های بیان شده یا آزادگشته توسط سلول‌های استرس دیده و در حال مرگ را شناسایی می‌نمایند. *Toll* در ابتدا به عنوان یک ژن در *دروزوفیلا* شناسایی شد که در استقرار محور شکمی ـ پشتی در طی تکامل مگس میوه نقش داشت اما بعداً مشخص شد که پروتئین Toll پاسخ‌های ضدمیکروبی را در این ارگانیسم‌ها میانجی‌گری می‌کند. به علاوه دومین



شکل ۲-۴. ساختار، موقعیت و ویژگی‌های پذیرنده‌های شبه Toll پستانداران. توجه کنید که برخی TLR ها بر روی سطح سلولی و بقیه در اندوزوم‌ها بیان می‌شوند. TLRها ممکن است همودایمرها یا هترودایمرها را تشکیل دهند. TIR، پذیرندهٔ IL-1 Toll؛ LPS، لیپوپلی‌ساکارید؛ dsRNA، RNA دورشته‌ای؛ ssRNA، RNA تک‌رشته‌ای؛ TLR، پذیرنده شبه Toll.

سیتوپلاسمی Toll مشابه ناحیه سیتوپلاسمی پذیرنده سایتوکاین اینترلوکین- ۱ (IL-1) در ایمنی ذاتی می‌باشد. این کشف‌ها منجر به مشخص‌شدن مولکول‌های مشابه به Toll در پستانداران شد که *پذیرنده‌های شبه ـ Toll* (Toll-like receptor) نامیده شدند. ۱۰ نوع مختلف عملکردی TLR در انسان وجود دارد که TLR1 تا TLR10 نامیده می‌شوند (شکل ۲-۴). موش‌ها TLRهایی همولوگ با TLR1 تا TLR9 انسانی، و به علاوه سه نوع TLR دیگر (TLR11 تا TLR13) را بارز می‌کنند، اما TLR10 را بارز نمی‌کنند. عملکرد TLR10 در مقایسه با سایر TLRها کمتر درک شده است.

TLR ها گلیکوپروتئین‌های غشایی اینتگرال هستند که حاوی تکرارهای غنی از لوسین در کنار موتیف‌های غنی از سیستئین مشخص در نواحی خارج سلولی‌شان هستند که در اتصال به لیگاند دخالت دارند. همچنین TLRها حاوی یک دومین پذیرنده Toll/IL-1 (TIR) در دم سیتوپلاسمی‌شان هستند که برای سیگنال‌رسانی ضروری است. دومین‌های TIR در دم‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های سایتوکاین‌های IL-1، IL-18 و IL-33 نیز وجود دارند، و مسیرهای سیگنال‌رسانی مشابهی توسط TLR ها، و این سایتوکاین‌ها به کار می‌روند.

TLRهای پستانداران در پاسخ به انواع متنوعی از مولکول‌ها که بر روی میکروب‌ها بارز شده ولی بر روی سلول‌های سالم پستانداران بروز نمی‌کنند، درگیر می‌شوند. لیگاندهایی که توسط TLR های مختلف شناسایی می‌شوند از لحاظ ساختاری متنوع بوده و شامل محصولات تمام کلاس‌های میکروارگانیسم‌هاست (شکل ۲-۴ را ببینید)، مانند مثال‌های زیر:

- *اجزاء دیواره سلولی باکتریایی:* لیپوپلی‌ساکارید (LPS) باکتری‌های گرم منفی، که به TLR4 متصل می‌شود، و پپتیدوگلیکان و لیپوتیکوئیک اسید باکتری‌های گرم مثبت که به TLR2 متصل می‌شوند.
- *پروتئین‌های سطحی باکتریایی:* فلاژلین، بخش زیرواحد پروتئین فلاژلای باکتری‌های محرک، که به TLR5 متصل می‌شود.
- *اسیدهای نوکلئیک ویروسی:* RNAهای دورشته‌ای که در طول چرخه زندگی اغلب ویروس‌ها تولید می‌شوند و به TLR3 متصل می‌شوند. RNA های تک‌رشته‌ای که از نسخه‌های RNAی تک‌رشته‌ای سیتوپلاسم سلولی به واسطهٔ محل آنها در داخل اندوزوم‌ها و محتوای بالای گوانوزین و یوریدین افتراق داده می‌شوند؛ به TLR7 و TLR8 متصل می‌شوند، و دی‌نوکلئوتیدهای CpG غیرمتیله، که در DNA پروکاریوت‌ها فراوان بوده اما در ژنوم مهره‌داران کمیاب هستند و به TLR9 متصل می‌شوند.

TLRها در پاسخ علیه مولکول‌های اندوژنی که بیان یا محل آنها نشان‌دهندهٔ آسیب سلولی است نیز دخالت دارند. مثال‌هایی از مولکول‌های میزبان که با TLR ها واکنش نشان می‌دهند، یکی شامل پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP) است که چاپرون‌های (نگهبان) القاشده در پاسخ به انواع استرس‌های سلولی هستند و به TLR4 متصل می‌شود، و دیگری high-mobility group box 1 (HMGB1) است که یک پروتئین فراوان متصل‌شونده به DNA است و در نسخه‌برداری و ترمیم DNA دخیل است و به TLR2 متصل می‌شود. هر دو HSP ها و HMGB1 پروتئین‌های طبیعی داخل سلولی هستند اما ممکن است زمانی که از سلول‌های آسیب دیده یا در حال مرگ آزاد می‌شوند، خارج سلولی شوند. این مولکول‌ها از محل‌های خارج سلولی خود سیگنال‌دهی TLR2 و TLR4 را در سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سایر سلول‌ها فعال می‌کنند.

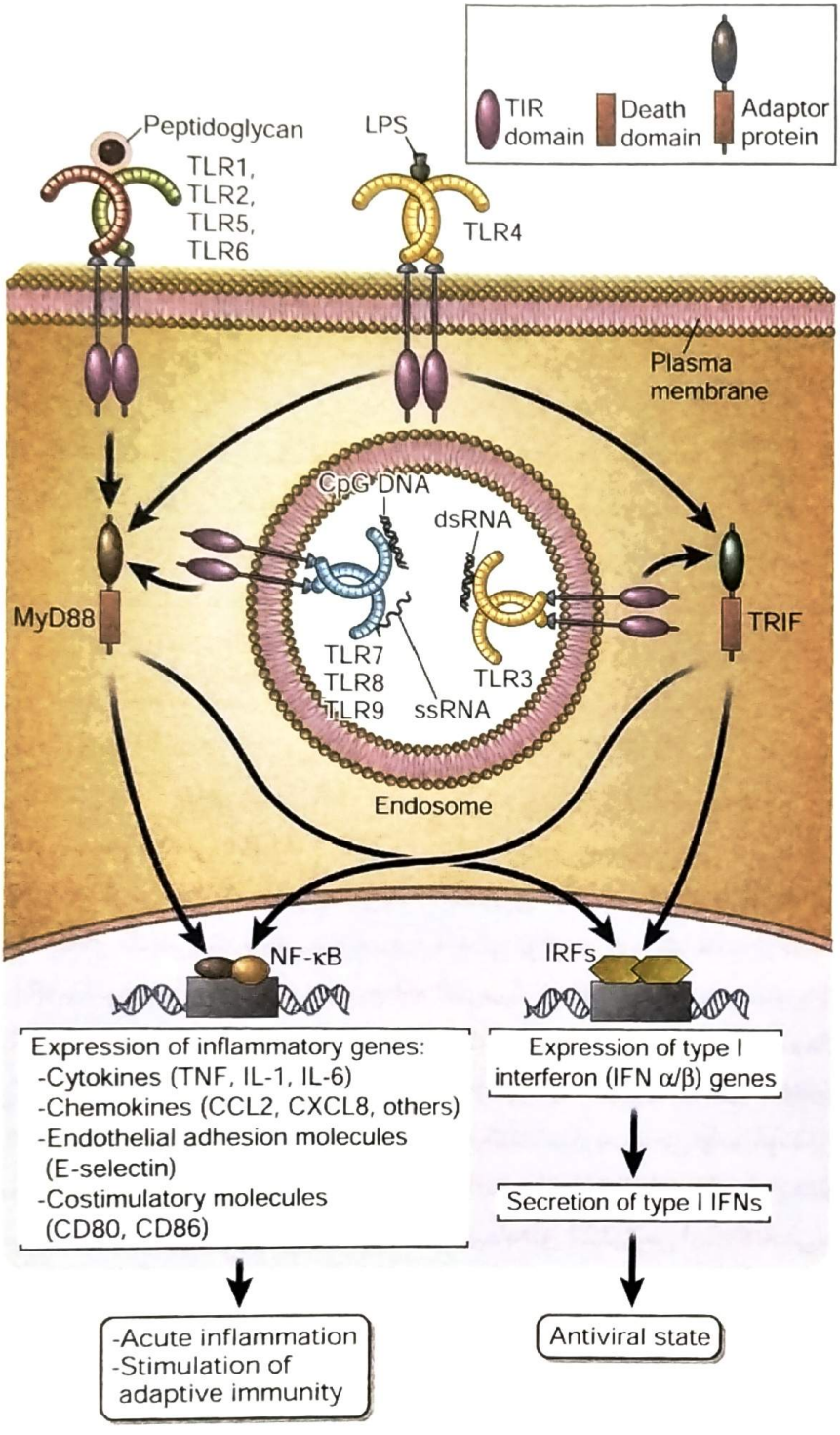
اساس ساختاری ویژگی‌های TLR به واحدهای (moduleهای) غنی از لوسین متعدد خارج سلولی یا لومن اندوزومی این پذیرنده‌ها مربوط است که مستقیماً به PAMPها یا مولکول‌های آداپتور متصل‌شونده به PAMPها اتصال می‌یابند. بین ۲۸-۱۶ توالی تکراری غنی از لوسین در TLR ها وجود دارد. هر کدام از این module ها از ۳۰-۲۰ اسید آمینه تشکیل شده که شامل موتیف‌های LxxLxLxxN (L لوسین است، x هر اسید آمینه‌ای می‌تواند باشد و N آسپاراژین است) و واحدهای اسید آمینه‌ای است که در بین انواع TLR ها متفاوت است. واحدهای متنوع متصل‌شونده به لیگاند این module ها روی سطح محدب

تشکیل شده توسط هلیکس‌های آلفا و پیچ‌ها یا حلقه‌های بتا (β turns or loops) قرار دارد. این تکرارها به توانایی برخی از TLR ها برای اتصال به مولکول‌های هیدروفوب مانند LPS باکتری‌ها کمک می‌کند. اتصال لیگاند به دومین‌های غنی از لوسین باعث ارتباط فیزیکی بین مولکول‌های TLR و تشکیل دایمرهای TLR می‌شود. توانایی TLRها در تشکیل همودایمر یا هترودایمر با ویژگی‌های مختلف، تعداد PAMPهایی که می‌توانند توسط تعداد کمی TLR بارزشده تشخیص داده شوند را افزایش می‌دهند. به عنوان مثال دایمرهای TLR1/TLR2 لیپوپپتیدهای مختلفی را نسبت به دایمرهای TLR2/TLR6 شناسایی می‌کنند، و همودایمرهای TLR2/TLR2 پپتیدوگلیکان را شناسایی می‌کنند.

اتصال TLRها به لیگاندهایشان همچنین تحت تأثیر مولکول‌های فرعی مختلف غیر TLR قرار می‌گیرد. این مطلب در مورد TLR4 که به LPS پاسخ می‌دهد به خوبی شناخته شده است. ابتدا LPS به پروتئین محلول اتصال یابنده به LPS در خون و مایع خارج سلولی متصل می‌شود و این کمپلکس انتقال LPS به سطح سلول‌های پاسخ دهنده را تسهیل می‌کند. یک پروتئین خارج سلولی به نام MD2 (myeloid differentiation protein 2) به جزئی به نام لیپید A از LPS متصل شده و یک کمپلکس را تشکیل می‌دهد که با TLR4 واکنش می‌دهد و سیگنال‌دهی را آغاز می‌نماید. پروتئین دیگری نیز به نام CD14 برای سیگنال‌دهی مؤثر القاء شده توسط LPS مورد نیاز است. CD14 به وسیلهٔ اغلب سلول‌ها (به جز سلول‌های اندوتلیال) به عنوان یک پروتئین محلول یا یک پروتئین غشایی متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول بیان می‌شود.

TLRها روی سطح سلول و روی غشاهای داخل سلولی وجود دارند و بنابراین قادرند میکروب‌ها را در محل‌های سلولی مختلف شناسایی کنند (شکل ۲-۴ را ببینید). TLR1, 2, 4, 5, 6 روی غشا پلاسمایی بارز می‌شوند، جایی که آنها PAMP های باکتریایی و قارچی مختلف را در محیط خارج سلولی شناسایی می‌کنند. برخی از قویترین محرک‌های میکروبی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به این TLR های غشاء پلاسمایی متصل می‌شوند مانند LPS و لیپوتئیکوئیک اسید باکتریایی که به ترتیب توسط TLR4 و TLR2 شناسایی می‌شوند. در مقابل TLR3, 7, 8, 9 عمدتاً در داخل سلول‌ها روی غشاهای اندوزومی بیان می‌شوند، جایی که RNA TLR3 دورشته‌ای، TLR7 و RNA TLR8 تک‌رشته‌ای تولید شده توسط ویروس‌ها، و TLR9 موتیف‌های غیرمتیله CPG را در DNA باکتریایی یا ویروسی شناسایی می‌کنند. چندین لیگاند اسید نوکلئیک میکروبی مختلف را شناسایی می‌کنند. RNA تک‌رشته و دورشته‌ای منحصر به میکروب‌ها نبوده، اما موقعیت آنها در اندوزوم‌ها احتمالاً منشأ گرفتن آنها از میکروب‌ها را نشان می‌دهد. این به این علت است که RNAی سلول میزبان به صورت طبیعی در اندوزوم‌ها قرار ندارد، اما RNAی میکروبی ممکن است در اندوزوم‌های نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها یا سلول‌های دندریتیک، زمانی که میکروب‌ها توسط این سلول‌ها فاگوسیتوز می‌شوند، قرار بگیرند. هضم آنزیمی این میکروب‌ها درون اندوزوم منجر به آزادسازی اسید نوکلئیک آنها شده که می‌تواند به TLRهای موجود در غشاء اندوزومی متصل گردند. بنابراین TLRهای اندوزومی ممکن است اسیدهای نوکلئیک سلول‌های طبیعی را از اسیدهای نوکلئیک میکروبی براساس محل سلولی این اسیدهای نوکلئیک تشخیص دهند. یک پروتئین به نام UNC-93B برای انتقال TLRهای سنتز شده در شبکه اندوپلاسمی به مکان اندوزومی آنها مورد نیاز است. نقص ژنتیکی در UNC-93B یا TLR3 منجر به افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی خاص به ویژه آنسفالیت ویروس هرپس سیمپلکس می‌شود که نشان‌دهنده اهمیت موقعیت اندوزومی TLRها برای دفاع ذاتی در برابر ویروس‌ها می‌باشد.

شناسایی لیگاندهای میکروبی توسط TLR منجر به فعال‌شدن چندین مسیر سیگنالینگ و نهایتاً فاکتورهای نسخه‌برداری می‌شود که منجر به بروز ژن‌هایی می‌گردد که محصولات این ژن‌ها برای پاسخ‌های التهابی و ضدویروسی دارای اهمیت است (شکل ۳-۴). مسیرهای سیگنالینگ در اثر اتصال لیگاند به TLR در سطح سلول یا در اندوزوم‌ها آغاز می‌شود که منجر به دایمریزه شدن پروتئین‌های TLR می‌شود. دایمریزه‌شدن TLR القاء شده به وسیله لیگاند، دومین‌های TIR دم‌های سیتوپلاسمی هر پروتئینی را به نزدیکی یکدیگر می‌آورد. این امر با فراخوانی پروتئین‌های آداپتور دارای دومین TIR دنبال می‌شود که



شکل ۳-۴. مسیرهای سیگنالینگ و عملکردهای TLR ها. TLR های ۱، ۲، ۵ و ۶ از پروتئین آداپتور MyD88 استفاده می‌کنند و فاکتورهای نسخه‌برداری NF-κB را فعال کرده که بروز ژن التهابی را القا می‌کنند. TLR3 از پروتئین آداپتور TRIF استفاده می‌کند که فاکتور نسخه‌برداری IRF3 را فعال می‌کند و بروز IFN-β و NF-κB را افزایش می‌دهد. TLR4 می‌تواند هر دو MyD88 و TRIF را به کار گیرد که به ترتیب منجر به فعال‌شدن مسیرهای NF-κB و IRF3 می‌گردد. TLR های ۷، ۸ و ۹ در اندوزوم از MyD88 استفاده می‌کنند و منجر به فعال‌شدن هر دو NF-κB و IRF7 شده و همچنین باعث افزایش بروز ژن‌هایی می‌شود که محصولات آنها در التهاب و پاسخ ضد ویروسی شرکت دارند. IFN، اینترفرون؛ IRFs، فاکتورهای تنظیمی اینترفرون؛ NF-κB، nuclear factor kappa B؛ dsRNA، RNA دورشته‌ای؛ ssRNA، RNA تک‌رشته‌ای؛ TIR، Toll IL-1 receptor؛ TLR، پذیرنده‌های شبه Toll؛ TRIF، TIR-domain-containing adaptor-inducing interferon-β.

فراخوانی و فعال‌کردن کینازهای پروتئینی مختلف را تسهیل کرده و منجر به فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری مختلف می‌شود. فاکتورهای نسخه‌برداری اصلی که به وسیلهٔ مسیرهای سیگنالینگ TLR ها فعال می‌شوند، شامل فاکتور هسته‌ای κB (nuclear factor κB)، IRF3 (Interferon response factor 3) و IRF7 می‌باشند. NF-κB بیان ژن‌های کدکننده بسیاری از مولکول‌های مورد نیاز برای پاسخ‌های التهابی نظیر سایتوکاین‌های التهابی (مثل TNF و IL-1)، کموکاین‌ها (مثل CCL2 و CXCL8) و مولکول‌های چسبان اندوتلیال (مانند E-selectin) را تحریک می‌کنند. IRF3 و IRF7 به ترتیب بیان ژن‌های کدکننده اینترفرون آلفا (IFN-α) و اینترفرون بتا (IFN-β) را افزایش می‌دهند، که هر دو اینترفرون‌های نوع I می‌باشند که برای پاسخ‌های ایمنی ذاتی ضدویروس مهم هستند.

ترکیبات مختلفی از آداپتورها و واسطه‌های سیگنال‌دهی به وسیلهٔ TLR های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند که برای اثرات مشترک و منحصر به فرد پایین‌دست TLR ها ضروری است. TLR های سطح سلولی TLR1، TLR5 و TLR6 آداپتور MyD88 را به کار می‌گیرند که عمدتاً منجر به فعال‌شدن NF-κB و پاسخ‌های التهابی شده، ولی منجر به فعال‌سازی شدید IRF یا پاسخ‌های اینترفرون نوع I نمی‌شوند. TLR های اندوزومی TLR7، TLR8 و TLR9 نیز MyD88 را به کار می‌گیرند اما در این موارد، سیگنال‌دهی پایین دست منجر به فعال‌شدن هم NF-κB و هم IRF7 می‌گردد. NF-κB پاسخ‌های التهابی را افزایش می‌دهد، و IRF7 باعث افزایش بروز IFN-α شده که پاسخ‌های ضد ویروسی را میانجی‌گری می‌کند. TLR4 سطح سلولی هم MyD88 و هم یک آداپتور به نام TRIF (TIR domain-containing adaptor inducing IFN-β) را به کار می‌گیرد که هر دوی آنها باعث فعال‌شدن NF-κB می‌شوند. این در حالی است که TRIF به تنهایی باعث فعال‌شدن IRF3 می‌شود که بروز IFN-β را افزایش می‌دهد. TLR3 اندوزومی تنها از طریق TRIF، که باعث فعال‌شدن هم NF-κB و هم IRF3 می‌شود، پیام‌رسانی می‌کند. بنابراین سیگنال‌دهی TLR4 و TLR3 هم پاسخ‌های التهابی و هم پاسخ‌های به واسطه IFN-β را القا می‌کنند.

پذیرنده‌های سیتوزولی PAMP ها و DAMP ها

علاوه بر TLR های متصل به غشاء که پاتوژن‌های خارج سلولی یا داخل اندوزومی را حس می‌کنند، سیستم ایمنی ذاتی برای تجهیزکردن سلول‌ها به پذیرنده‌های شناساگر الگو که عفونت یا آسیب سلولی را در سیتوزول شناسایی می‌کنند تکامل یافته است (شکل ۱-۴ و جدول ۳-۴ را ببینید). سه نوع اصلی از این پذیرنده‌های سیتوزولی، پذیرنده‌های شبه NOD (NOD-like receptor) و شبه RIG (retinoic acid-inducible gene-like receptor) و حسگرهای DNA سیتوزولی هستند. این پذیرنده‌های سیتوزولی همانند TLR ها با مسیرهای انتقال سیگنالی در ارتباطند که التهاب یا تولید اینترفرون‌های نوع I را تحریک می‌نمایند. برخی از حسگرهای سیتوزولی باعث القای تشکیل کمپلکس‌های آنزیمی به نام اینفلامازوم‌ها (Inflammasome) می‌شوند که به طریق پروتئولیتیک یک سایتوکاین التهابی فعال بیولوژیکی به نام IL-1β را از یک پیش‌ساز غیرفعال تولید می‌کند و همچنین اینفلامازوم‌ها می‌توانند مرگ سلولی را القا کنند. توانایی سیستم ایمنی ذاتی برای شناسایی عفونت در سیتوزول دارای اهمیت است زیرا بخشی از چرخهٔ طبیعی زندگی برخی میکروب‌ها مانند ترجمه ژن‌های ویروسی و سرهم‌شدن ذرات ویروسی، در سیتوزول رخ می‌دهد. برخی از باکتری‌ها و انگل‌ها دارای مکانیسم‌هایی هستند که آنها را قادر می‌سازد تا از وزیکول‌های فاگوسیتی به داخل سیتوزول فرار کنند. میکروب‌ها می‌توانند توکسین‌هایی تولید کنند که منافذی را در غشاءهای پلاسمایی سلول میزبان از جمله غشاءهای اندوزومی ایجاد می‌نمایند و از طریق آن مولکول‌های میکروبی می‌توانند وارد سیتوزول شوند. این منافذ همچنین می‌توانند منجر به تغییر در غلظت مولکول‌های اندوژن مانند یون‌ها در سیتوپلاسم شوند که نشانه‌های قابل اطمینانی از عفونت و آسیب بوده و توسط پذیرنده‌های سیتوزولی شناسایی می‌شوند.

پذیرنده‌های شبه ـ NOD: NOD1 و NOD2

پذیرنده‌های شبه ـ NOD (NLRs) خانواده‌ای مشتمل بر ۲۰ پروتئین سیتوزولی مختلف هستند، برخی از آنها PAMP‌ها و DAMP‌ها را شناسایی کرده و سایر پروتئین‌ها را جهت تشکیل کمپلکس پیام‌رسانی

Subfamily	Examples	Typical domain structure	Activating stimuli	Function
NLRA	NLRA		IFN-γ	Class II MHC expression
NLRB	NAIP		Flagellin	Inflammasome generation of active IL-1 and IL-18; pyroptosis (with NLRC4)
NLRC	NOD1, NOD2, NLRC3-5		DAP (NOD1)	NF-κB activation
			MDP (NOD2)	NF-κB activation, autophagy, type I interferon production
			Flagellin, type III secretion system (NLRC4)	Inflammasome generation of active IL-1 and IL-18; pyroptosis
NLRP	NLRPs 1-10		Extracellular ATP, alum, asbestos, bacterial toxins, silica, ROS, reduced cytosolic K^+ (NLRP3)	Inflammasome generation of active IL-1 and IL-18; pyroptosis
			Lipopeptides (NLRP7)	

شکل ۴-۴. پذیرنده‌های شبه NOD. اعضای خانواده NLR که عملکردهای ایمنی را انجام می‌دهند در یکی از این ۴ زیرخانواده قرار می‌گیرند: NLRA، NLRB، NLRC و NLRP، که هر کدام دارای دومین اجرایی متفاوت در انتهای آمینی هستند. NLRA تحت عنوان CIITA بهتر شناخته شده است، یک فاکتور نسخه‌برداری است که دارای یک دومین transactivating (TA) در انتهای آمینی است که برای بروز ژن MHC کلاس II مورد نیاز است. NLRB دارای یک دومین baculovirus inhibition of apoptosis protein repeat (BIR) با عملکرد ناشناخته است. اعضای خانواده NLRC دارای یک دومین caspase recruitment and activation domain (CARD) در انتهای آمینی هستند که در فعال‌سازی کاسپاز- ۱ شرکت می‌کند. اعضای خانواده NLRP دارای یک دومین پیرین (PYD) هستند که همچنین کاسپاز- ۱ را فعال می‌کند. همگی NLRها دارای یک دومین مرکزی NOD یا NACHT (NAIP، CIITA، HET-E و TP1) هستند که در اتصال نوکلئوتید شرکت می‌کند، و همچنین دارای دومین‌های تکراری غنی از لوسین در انتهای کربوکسی هستند که در شناسایی لیگاند شرکت می‌کنند. برخی از عملکردها و لیگاندهای اصلی فعال کننده NLRها نشان داده شده است. DAP، دی‌آمینوپایملیک اسید؛ LRR، تکرار غنی از لوسین؛ MDP، مورامیل دی‌پپتید؛ NOD، دومین الیگومریزاسیون نوکلئوتید. ATP، آدنوزین تری‌فسفات؛ IFN، اینترفرون؛ IL، اینترلوکین؛ NF-κB، فاکتور هسته‌ای کاپا B؛ ROS، گونه‌های فعال اکسیژن.

فرامی‌خوانند و التهاب را پیش می‌برند. NLRهای تیپیک دارای یک دومین تکراری غنی از لوسین (Leu) در انتهای کربوکسی هستند که حضور لیگاند را تشخیص می‌دهد، یک دومین مرکزی NOD (nucleotide oligomerization domain، که NACHT هم نامیده می‌شود) و به پروتئین‌های NLR اجازه می‌دهد تا به یکدیگر متصل شده و الیگومرهایی را تشکیل بدهند؛ و یک دومین اجرایی در انتهای آمینی که سایر پروتئین‌ها را جهت تشکیل کمپلکس پیام‌رسانی فراخوانی می‌کند (شکل ۴-۴). سه زیرخانواده NLR وجود دارد که به عنوان پذیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی مطرح می‌باشند و هر یک از اعضای آن از دومین‌های اجرایی مختلفی برای آغاز پیام‌رسانی استفاده

می‌نمایند. اینها شامل: NLRB، که از دومین اجرایی BIR (baculovirus inhibition of apoptosis protein repeat) استفاده می‌کند؛ NLRC، که از CARDها (caspase recruitment and activation domains) استفاده می‌کند؛ و NLRP که از دومین‌های Pyrin استفاده می‌کند (دلیل نامگذاری Pyrin این است که این دومین‌ها در پروتئین‌های دخیل در ایجاد تب یافت شده‌اند) (شکل ۴-۴ را ببینید). NLR ها در انواع مختلف سلول‌ها وجود دارند، اگر چه برخی از آنها بروز سلولی محدودی دارند. برخی از NLR ها که بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، در سلول‌های ایمنی و التهابی و سلول‌های سد اپی‌تلیال یافت می‌شوند. در اینجا درباره دو NLR حس کنندهٔ PAMPهای باکتریایی به نام‌های NOD1 و NOD2 بحث می‌کنیم، سایر NLRها هنگام بحث در رابطه با اینفلامازوم توصیف می‌گردند.

NOD1 و NOD2 اعضایی از زیرخانواده NLRC هستند که در سیتوزول چندین نوع سلول از جمله سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی و فاگوسیت‌ها بارز شده و به پپتیدوگلیکان دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها پاسخ می‌دهند. NOD2 در سلول‌های پنت (Paneth) روده‌ای در رودهٔ کوچک بروز بالایی دارد، جائی که بروز مواد ضدمیکروبی به نام دیفنسین‌ها را در پاسخ به پاتوژن‌ها افزایش می‌دهد. NOD1 یک تری‌پپتید گلیکوزیله به نام (DAP) diaminopimelic acid را شناسایی می‌کند که از پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم منفی مشتق شده است، در حالی که NOD2 یک مولکول متفاوت به نام مورامیل دی‌پپتید (MDP) مشتق شده از پپتیدوگلیکان‌های ارگانیسم‌های گرم مثبت و منفی را شناسایی می‌نماید. این پپتیدها از باکتری‌های داخل سلولی یا خارج سلولی آزاد شده؛ در مورد دوم حضور آنها در سیتوزول نیازمند مکانیسم‌های باکتریایی تخصص یافته جهت انتقال پپتیدها به داخل سلول‌های میزبان است. این مکانیسم‌ها شامل سیستم‌های ترشحی نوع III و IV است که در باکتری‌های پاتوژن به عنوان ابزاری برای انتقال توکسین‌ها به داخل سلول‌های میزبان به کار می‌رود. NOD1 و NOD2 می‌توانند توسط PAMPهای میکروبی دیگر از جمله پروتئین‌های باکتریایی و RNAهای ویروسی نیز فعال شوند. زمانی که الیگومرهای NOD ها لیگاندهای خود را شناسایی می‌کنند یک تغییر ساختاری در آنها رخ می‌دهد که به دومین‌های اجرایی CARD از پروتئین‌های NOD اجازه می‌دهد که کپی‌های متعددی از کینازهای RIP2 را فراخوانی نمایند و یک کمپلکس سیگنال‌دهی را ایجاد کنند که سیگنالوزوم NOD نامیده می‌شود. کینازهای RIP2 در این کمپلکس‌ها، NF-κB را فعال نموده و همانند TLR ها که از طریق MyD88 پیام‌رسانی می‌کنند (قبلاً بحث شد)، تولید سایتوکاین‌ها و سایر ملکول‌های درگیر در التهاب را تحریک می‌کنند. به نظر می‌رسد هر دو NOD1 و NOD2 در پاسخ‌های ایمنی ذاتی علیه پاتوژن‌های باکتریایی مجرای گوارشی، مانند *هلیکوباکترپیلوری* و *لیستریا مونوسایتوژنز*، دارای اهمیت هستند.

پلی‌مورفیسم‌های مشخصی از ژن NOD2 ریسک یک بیماری التهابی روده به نام بیماری کرون (Crohn's disease) را افزایش می‌دهند. یک توضیح ممکن برای این ارتباط این است که توانایی واریانت‌های NOD2 که مرتبط با این بیماری هستند، در تشخیص محصولات میکروبی، ناقص می‌باشد. این موضوع موجب نقص در پاسخ ذاتی به ارگانیسم‌های کامنسال و پاتوژن موجود در روده می‌شود. اگر این ارگانیسم‌ها به دیواره روده دسترسی یابند، باعث آغاز التهاب مزمن می‌شوند. به علاوه موتاسیون‌های NOD2 که سبب به دست آوردن عملکرد می‌شوند (gain of function mutations)، سبب افزایش سیگنالینگ NOD و فعال‌شدن NF-κB می‌گردند و منجر به یک بیماری التهابی سیستمیک به نام سندرم Blau می‌شوند.

حسگرهای DNA سیتوزولی و مسیر STING

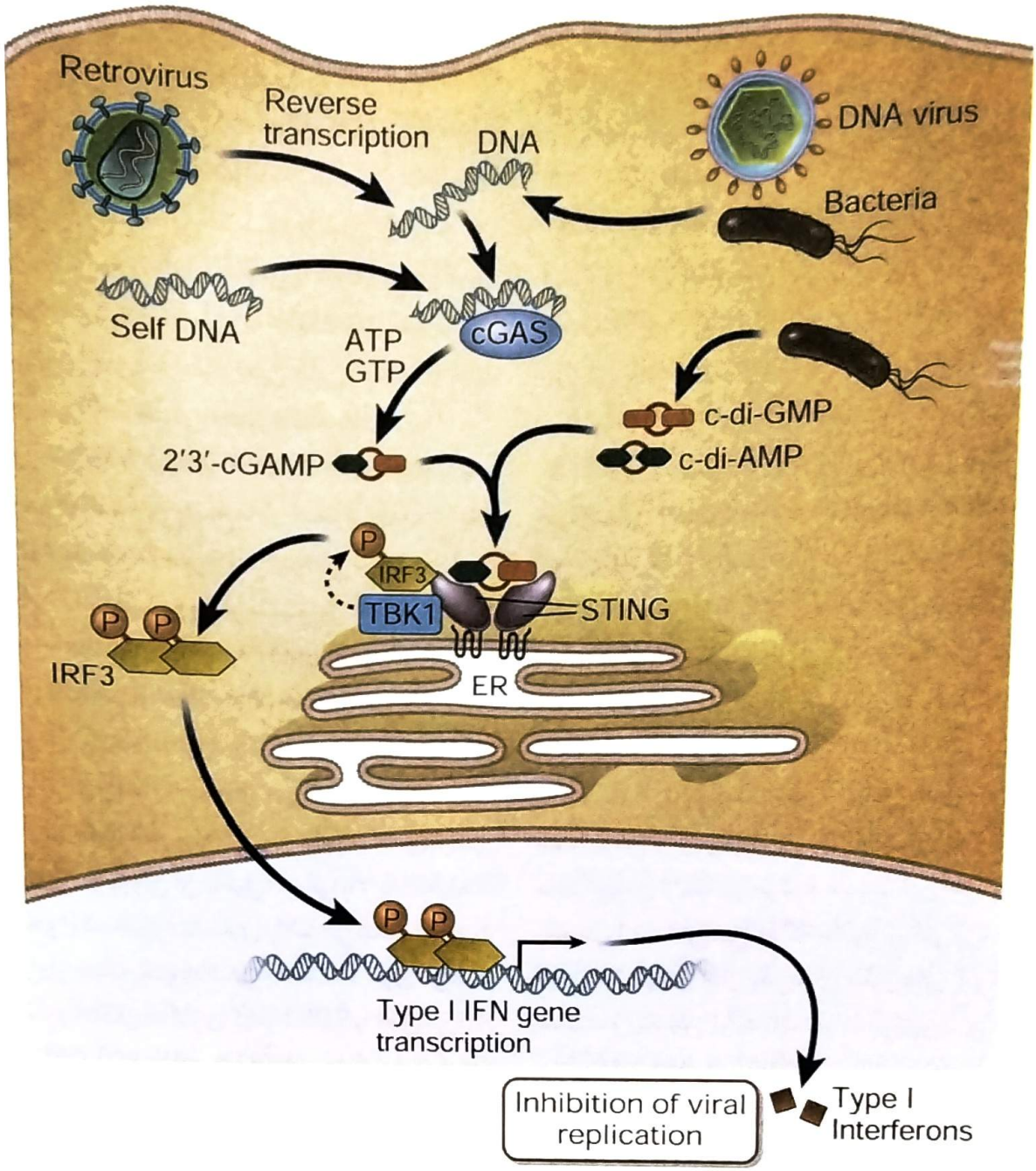
حسگرهای DNA سیتوزولی (CDSs) مولکول‌هایی هستند که DNA دورشته‌ای (ds) را در سیتوزول شناسایی کرده و مسیرهای پیام‌رسانی را فعال می‌کنند که پاسخ‌های ضد میکروبی شامل تولید اینترفرون نوع یک و اتوفاژی را آغاز می‌کنند. DNA ممکن است از میکروب‌های درون سلولی مختلف به درون سیتوزول رها شود. علاوه بر این، آسیب DNA میزبان به دلیل عوامل مختلف مانند اشعه (radiation)، توکسین‌ها، یا موتاسیون‌ها منجر به ورود آن DNA به درون سیتوپلاسم در قالب ریزهسته

(micronuclei) شده که با تجزیه پوشش هسته‌ای، DNA در معرض CDSهای سیتوزولی قرار می‌گیرد. DNA سیتوزولی ممکن است در طی turnover طبیعی نیز تولید شود ولی معمولاً به سرعت توسط اندونوکلئازها تجزیه می‌شود. بخشی از توانایی سیستم ایمنی ذاتی جهت تشخیص و واکنش به DNA میکروبی یا DNA خودی آسیب دیده و نه DNA طبیعی میزبان، به جایگاه اکثر حسگرهای DNA در سیتوزول مربوط است، یعنی جایی که DNA نباید در سلول‌های غیرآلوده طبیعی حضور داشته باشد.

مسیر STING (stimulator of IFN genes)، یک مکانیسم مهم فعالسازی پاسخ‌های اینترفرون نوع یک القاء شده توسط DNA می‌باشد (شکل ۵-۴). در این مسیر، dsDNA موجود در سیتوزول آنزیم cGAS (cyclic guanosine monophoshate-adenosine monophosphate [GMP-AMP] synthase) را فعال کرده، که این آنزیم باعث تولید یک ملکول پیام‌رسان به نام cGAMP (cyclic GMP-AMP) می‌گردد. STING یک پروتئین آداپتور غشاءگذر موضعی در شبکهٔ آندوپلاسمی است که انتهای سیتوزولی آن با میل اتصالی بالا به cGAMP اتصال یافته و یک تغییر ساختاری را القا می‌کند که منجر به جابجایی آن از شبکه اندوپلاسمی به دستگاه گلژی می‌شود. STING بعد از انتقال به گلژی کیناز TBK1 را فعال می‌کند، این کیناز فاکتور نسخه‌برداری IRF3 را فسفریله و فعال کرده و منجر به بیان اینترفرون تیپ I می‌گردد. STING علاوه بر cGAS به دیگر حسگرهای DNA سیتوزولی از جمله DAI (DNA dependent activator of IFN-regulatory factors) و IFI16 (interferon inducible protein 16) نیز پاسخ می‌دهد. علاوه بر القای تولید IFN، STING اتوفاژی را نیز تحریک می‌کند، مکانیسمی که سلول‌ها اندامک‌های خود مانند میتوکندری را با جدا کردن آنها درون وزیکول‌های متصل به غشاء و اتصال وزیکول‌ها به لیزوزوم‌ها، تجزیه می‌کنند. در ایمنی ذاتی، اتوفاژی مکانیسمی برای انتقال میکروب‌های سیتوزولی به لیزوزوم می‌باشد، جایی که توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک کشته می‌شوند. در ایمنی آداپتیو، اتوفاژی یکی از چندین مکانیسم برای تولید پپتیدهای میکروبی در لیزوزوم‌ها جهت عرضه به سلول‌های T است. موتاسیون‌های کسب عملکرد در ژنی که STING را کد می‌کند منجر به بیماری التهابی سیستمیک با تظاهراتی در پوست و ریه می‌شود که به واسطه تولید فراوان اینترفرون نوع I ایجاد می‌شود. این ناهنجاری مثالی از یک گروه از بیماری‌ها به نام اینترفرونوپاتی‌ها (interferonopathies) می‌باشد که با تولید بیش از حد اینترفرون نوع I مشخص می‌شوند، موارد دیگر این بیماری به واسطه نقایص ژنتیکی ایجاد می‌شوند که منجر به مقادیر افزایش یافته اسیدهای نوکلئیک در سلول‌ها می‌گردد (مانند موتاسیون‌های اندونوکلئازها). اینترفرونوپاتی‌ها بخشی از یک گروه گسترده‌تر ناهنجاری‌ها به نام **سندرم‌های خودالتهابی (autoinflammatory syndrome)** هستند که این بیماری‌ها با التهاب خودبخودی ناشی از سایتوکاین‌ها بدون یک محرک برانگیزاننده مشخص توصیف می‌گردند. بیماری‌های خودالتهابی از اختلالات خودایمن که اختلالات ایمنی آداپتیو بوده و توسط آنتی‌بادی‌ها و/یا سلول‌های T واکنشگر با آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌شود، متمایز می‌باشند. با این وجود، برخی از بیماری‌های خودالتهابی، از جمله برخی از اینترفرونوپاتی‌ها با بیماری‌های خودایمن مانند لوپوس اریتماتوز مرتبط هستند. این امر احتمالاً این واقعیت را منعکس می‌کند که علاوه بر آنتی‌ژن، پاسخ‌های ایمنی ذاتی برای آغاز پاسخ‌های سلول‌های T و B مورد نیاز هستند، و بنابراین تولید نامنظم سایتوکاین‌های ذاتی که در سندرم‌های خودالتهابی اتفاق می‌افتد می‌تواند در فعال‌شدن نامناسب لنفوسیت‌های خودواکنشگر و متعاقباً بیماری خودایمنی نقش داشته باشد.

برخی از حسگرهای سیتوزولی DNA ممکن است از طریق مسیرهای غیروابسته به STING عمل کنند.

- RNA پلیمراز ۳ به dsDNA میکروبی غنی از AT (AT-rich) متصل شده و آن را به یک RNA دارای بخش تری‌فسفات نسخه‌برداری می‌کند. RNA نیز مسیر RIG را فعال می‌کند که منجر به بیان اینترفرون نوع I می‌شود، همان طور که قبلاً توضیح داده شد.
- AIM2 (absent in melanoma-2) حسگر سیتوزولی دیگری است که به dsDNA سیتوزولی متصل شده و اینفلامازوم را تشکیل می‌دهد که به طریق پروتئولیتیک سایتوکاین التهابی فعال بیولوژیکی IL-1β را تولید



شکل ۵-۴. مسیر شناسایی DNA سیتوزولی توسط STING. DNA میکروبی سیتوپلاسمی و DNA خودی تجمع یافته در سیتوزول آنزیم cGAS را فعال کرده که این آنزیم سنتز GMP-AMP حلقوی cGAMP را از ATP و GTP کاتالیز می‌کند. cGAMP به STING موجود در غشای شبکه اندوپلاسمی متصل گشته منجر به جابجایی STING به شبکه گلژی شده (نشان داده نشده)، و سپس STING، کیناز TBK1 را که IRF3 را فسفریله می‌کند، فراخوانی و فعال می‌سازد. IRF3 فسفریله به هسته می‌رود جایی که بروز ژن IFN تیپ I را القا می‌کند. DNA خودی ممکن است در نتیجهٔ آسیب ژنومی یا میتوکندریایی یا از DNA turnover ایجاد شود. ملکول‌های پیامبر ثانویه باکتریایی یعنی di-GMP حلقوی (c-di-GMP) و di-AMP حلقوی (c-di-AMP) به طور مستقیم توسط STING حس می‌شوند. cGAS، cyclic GMP-AMP synthase؛ IFN، اینترفرون؛ IRF3، interfron response factor 3؛ ATP، آدنوزین تری‌فسفات؛ ER، شبکه اندوپلاسمی؛ GTP، گوانوزین تری‌فسفات.

می‌کند. اینفلامازوم‌ها با دیگر حسگرهای ایمنی ذاتی نیز تشکیل می‌شوند که بعداً توصیف خواهند شد.

پذیرنده‌های شبه ـ RIG

پذیرنده‌های شبه ـ RIG (RLRs) حسگرهای سیتوزولی RNA ویروسی می‌باشندکه با القای تولید اینترفرون‌های

ضد ویروسی نوع I پاسخ می‌دهند. این خانواده از پذیرنده‌ها پس از RIG نام‌گذاری شدند. RLR ها می‌توانند RNA دورشته‌ای و هترودوپلکس‌های RNA-DNA را که در ژنوم‌های ویروس‌های RNAدار وجود دارند، و همچنین نسخه‌های RNA در ویروس‌های RNA و DNA دار را شناسایی کنند. ۲ نوع RLR که به خوبی شناخته شده‌اند، RIG-1 و MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) هستند. هر دوی این پروتئین‌ها حاوی ۲ دومین فراخوانی کاسپاز در انتهای آمینی هستند که با سایر پروتئین‌های پیام‌رسان واکنش متقابل می‌دهند، همچنین یک دومین RNA هلیکاز و یک دومین انتهای کربوکسی دارند که دو تای آخر در شناسایی RNA دخیل هستند. RIG-1 و MDA5 مجموعه‌های مختلفی از RNA ویروسی را که مشخصه ویروس‌های مجزا بوده و متعلق به RNA پستانداران نیستند، شناسایی می‌کنند. به عنوان مثال، MDA5، dsRNA با طول بلند (۶kb-۱) را که بلندتر از dsRNAای است که ممکن است به طور موقت در سلول‌های نرمال تشکیل شود، شناسایی می‌کند و RIG-I تنها RNA دارای واحد تری‌فسفات در انتهای ′۵ را تشخیص می‌دهد که در mRNA سیتوزولی سلول میزبان پستانداران وجود ندارد و به دلیل اضافه‌شدن کلاهک ۷-متیل گوانوزین در این موجودات است. RIG-I می‌تواند RNA تک‌رشته کوتاه فاقد کلاهک و یا dsRNA را شناسایی کند. MDA-5 می‌تواند dsRNA با یا بدون کلاهک ′۵ را شناسایی کند، اما فقط در صورتی که این RNAها در موقعیت O-′۲ در قند ریبوز اولین نوکلئوتید مجاور کلاهک غیرمتیله باشند. کورونا‌ویروس‌ها می‌توانند با به کارگیری آنزیم‌هایی که یک کلاهک ′5 بر روی RNAهای ویروس ایجاد می‌کنند، از RIG-I بگریزند، همچنین آنها می‌توانند با بیان کردن یک آنزیم که ریبوز را در اولین نوکلئوتید هر RNA ویروس متیله می‌کند از پاسخ‌های ضد ویروسی به واسطهٔ MDA-5 فرار کنند. RLR ها در انواع مختلف سلول‌ها از جمله لکوسیت‌های مشتق از مغز استخوان و سلول‌های بافتی مختلف بیان می‌شوند. بنابراین این پذیرنده‌ها انواع بسیاری از سلول‌ها را که به عفونت با ویروس‌های RNA دار مستعد می‌باشند قادر می‌سازد تا پاسخ‌های ایمنی ذاتی را علیه این ویروس‌ها به کار بگیرند.

در هنگام اتصال RNA دورشته‌ای ویروس، RLR ها به وسیلهٔ پروتئین MAVS (mitochondrial antiviral signaling) به غشای خارجی میتوکندری فراخوانده می‌شوند. این امر منجر به یک مکانیسم تکثیر خود (self-propagating) می‌گردد که به موجب آن MAVS جهت تشکیل تجمعات رشته‌ای با وزن مولکولی بالا پلیمریزه شده و این امر سایر مولکول‌های MAVS را برای پلیمریزه شدن القا می‌کند. تجمعات MAVS وقایع سیگنالینگ را آغاز می‌کنند که این وقایع منجر به فسفریلاسیون و فعال‌شدن IRF3 و IRF7 و همچنین NF-κB می‌شوند. این فاکتورهای نسخه‌برداری تولید اینترفرون‌های نوع I را القا می‌نمایند. MDA5 و RIG-I نه تنها تولید IFN نوع I را تحریک می‌کنند بلکه به طور مستقیم تکثیر ویروس را با مهار میان‌کنش پروتئین- RNA ویروسی مهار می‌کنند.

اینفلاماز‌وم‌ها *(Inflammasomes)*

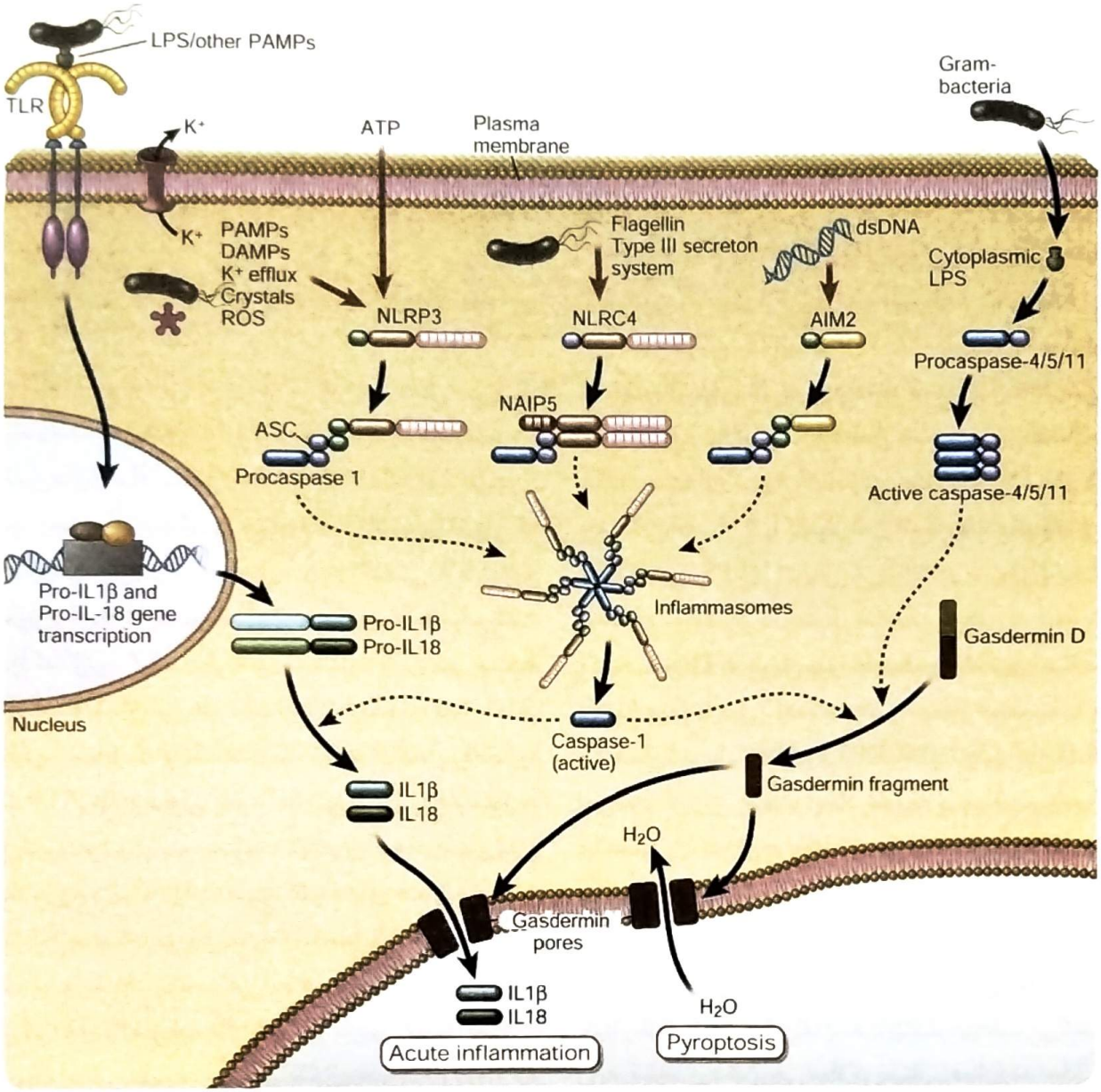
اینفلاماز‌وم‌ها کمپلکس‌های آنزیمی چند پروتئینی هستند که در سیتوزول در پاسخ به عفونت‌ها یا آسیب سلولی شکل می‌گیرند، که به طریق پروتئولیتیک کاسپاز ۱ فعال را تولید کرده و در نتیجه فرم‌های فعال بیولوژیکی سایتوکاین‌های التهابی IL-1β و IL-18 را تولید می‌کنند (شکل ۶-۴). IL-1β و IL-18 دو سایتوکاین همولوگ هستند که به صورت پیش‌سازهای غیرفعال تولید شده و می‌بایست توسط آنزیم کاسپاز ۱ به طریق پروتئولیتیک برش خورده تا سایتوکاین‌های فعال تولید شوند، این سایتوکاین‌ها از سلول آزاد شده و پاسخ‌های التهابی را پیش می‌برند. اکثر اینفلاماز‌وم‌ها (به اصطلاح اینفلاماز‌وم‌های کانونیکال [canonical]) از الیگومرهایی از یک حسگر، کاسپاز ۱ و یک آداپتور که این دو را مرتبط می‌کند تشکیل شده‌اند، این کمپلکس‌های الیگومر تنها زمانی شکل می‌گیرند که حسگرها تغییراتی را در سلول شناسایی کنند که نشان‌دهندهٔ عفونت یا آسیب می‌باشند. بنابراین، التهاب به واسطهٔ IL-1β و IL-18 هنگامی رخ می‌دهد که PAMPها یا DAMPها در سیتوزول باشند که نشانه‌ای از عفونت یا آسیب سلولی است.

اینفلاماز‌وم‌ها می‌توانند به وسیلهٔ چندین پروتئین حسگر مختلف شکل گیرند. حسگرهای خانواده NLR در اینفلاماز‌وم‌های مختلف از جمله NLRB، NLRC4 و حداقل

شش پروتئین NLRP یافت می‌شوند (شکل ۴-۴ را ببینید). حسگرهایی که در خانواده NLR نیستند ولی توسط اینفلامازوم‌ها استفاده می‌شوند شامل اعضای خانواده AIM2 از جمله AIM2 و IFI16 هستند که پیش از این به عنوان حسگرهای DNA توصیف شدند. این پروتئین‌ها شامل یک دومین حسگر DNA و یک دومین pyrin می‌باشند. pyrin یک پروتئین حسگر غیر NLR دیگر است که دارای یک دومین پیرین در انتهای آمینی بوده و در تشکیل اینفلامازوم شرکت می‌کند. همان‌طور که پیش از این بحث گردید ژن کدکنندهٔ Pyrin در بیماری تب مدیترانه‌ای خانوادگی موتاسیون یافته است.

همچنین تشکیل اینفلامازوم زمانی تحریک می‌گردد که پروتئین‌های حسگر به طور مستقیم محصولات میکروبی در سیتوزول را شناسایی می‌کنند یا زمانی که حسگرها تغییر در مقدار ملکول‌های اندوژن یا یون‌های سیتوزولی را تشخیص دهند که به طور غیرمستقیم حضور عفونت یا آسیب سلولی را نشان می‌دهند. حسگرها در پاسخ به PAMPها یا سیگنال‌های غیرمستقیم از طریق واکنش‌های هموتایپیک (homotypic) بین دومین‌های ساختاری مشترک به پروتئین‌های دیگر متصل می‌شوند و از این رو کمپلکس اینفلامازوم را تشکیل می‌دهند. برای مثال، پس از اتصال به یک لیگاند، چندین پروتئین NLRP3 مشابه به منظور تشکیل یک الیگومر با هم واکنش می‌دهند و هر کدام از پروتئین‌های NLRP3 در الیگومر به یک پروتئین آداپتور به نام ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD) متصل می‌شود. اتصال ASC به حسگرها مانند پروتئین‌های NLRP باعث یک تغییر کنفورماسیونی در ASC می‌شود که سبب تغییرات کنفورماسیونی مشابه در سایر مولکول‌های ASC در سیتوزول با یک مکانیسم تکثیر خود (self-propagating) می‌گردد. این فرآیند منجر به تشکیل فیلامنت‌های ASC می‌شود که می‌تواند تجمع یافته و پیش‌ساز غیرفعال کاسپاز ۱ به نام پروکاسپاز ۱ را فرا بخواند. فراخوانی و تجمع بعدی پروتئین‌های پروکاسپاز ۱ منجر به تولید کاسپاز ۱ فعال به طریق پروتئولیتیک می‌شود. کاسپازها پروتئازهای دارای بنیان سیستئین در جایگاه فعالشان هستند که سوبستراهای پروتئینی را در محل واحدهای آسپارتات می‌شکنند. اگرچه چندین نوع دیگر کاسپاز در یک نوع از مرگ سلولی به نام آپوپتوز شرکت می‌کنند (فصل ۱۵ را ببینید)، عملکرد اصلی کاسپاز ۱ شکستن اشکال پیش‌ساز سیتوپلاسمی غیرفعال IL-1β و IL-18 است. شکسته شدن توسط کاسپاز ۱ باعث پیدایش فرم فعال این دو سایتوکاین می‌شود که پس از آن سلول را ترک کرده و اعمال پیش‌التهابی مختلفی را انجام می‌دهند. IL-1β فاقد سیگنال پپتید است که برای ترشح اکثر پروتئین‌ها از سلول ضروری می‌باشد؛ بنابراین، مکانیسم دیگری برای آزادسازی آن از سیتوزول مورد نیاز است. کاسپاز ۱ همچنین یک پروتئین سیتوزولی به نام **گاسدرمین D (gasdermin D)** را می‌شکند که این امر باعث تولید یک قطعه N ترمینال شده که این قطعه جهت تشکیل منافذی در غشای پلاسمایی پلیمریزه می‌شود و از طریق این منافذ IL-1β پردازش شده می‌تواند سلول را ترک کند. در برخی از انواع سلول‌ها، منافذ گاسدرمین در یک نوع مرگ سلولی به نام پیروپتوزیس (pyroptosis) که بعداً شرح داده می‌شود نیز شرکت می‌کنند. ما بعداً عملکرد IL-1β و IL-18 و پاسخ التهابی را با جزئیات بیشتر در این فصل تشریح خواهیم کرد. در اینجا کافی است بگوئیم که التهاب القاء شده به وسیله IL-1 باعث ایجاد یک عملکرد حفاظتی از طریق فراخوانی فاگوسیت‌ها می‌شود که این سلول‌ها میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده‌ای را که باعث تحریک تولید اینفلامازوم شده‌اند حذف می‌کنند.

فعال‌سازی اینفلامازوم به وسیلهٔ انواع مختلف تحریکات سیتوپلاسمی که اغلب با عفونت‌ها و استرس سلولی همراه هستند، القاء می‌شوند که شامل محصولات میکروبی، کریستال‌هایی با منشأ محیطی یا درونی و کاهش غلظت سیتوزولی یون پتاسیم (K^+) هستند (شکل ۶-۴). NLRC4، فلاژلین سیتوزولی و اجزاء سیستم ترشحی تیپ III باکتری را شناسایی می‌کند. NLRP1 توکسین کشندهٔ آنتراکس را شناسایی می‌کند. NLRP3 بسیاری از DAMPها و PAMPها از جمله کریستال‌های اوریک اسید، کریستال‌های هیدروکسید آلومینیوم استفاده شده در ادجوانت‌های واکسن، آدنوزین تری‌فسفات (ATP) آزاد شده از میتوکندری، سیلیکا، محصولات باکتریایی، توکسین‌های باکتریایی تولید شده از استرپتوکوک و استافیلوکوک، هیبریدهای DNA-RNA



شکل ۶-۴. اینفلامازوم‌ها. فعال‌شدن سه نوع مختلف اینفلامازوم‌های canonical با استفاده از NLRP3، NLRC4، یا AIM2 به عنوان حسگرها، و اینفلامازوم‌های noncanonical تشکیل شده از کاسپازهای ۴، ۵ یا ۱۱ نشان داده شده است. برخی از لیگاندها یا شرایط سلولی که سرهم‌بندی هر کدام از این اینفلامازوم‌ها را القا می‌کند نشان داده شده است. اینفلامازوم‌های canonical به صورت کمپلکس‌های چندواحدی شامل حسگرهای NLR، پروتئین‌های آداپتور مانند ASC یا NAIP5، پروکاسپاز ۱ تشکیل می‌شوند که منجر به تولید کاسپاز ۱ فعال به طریق پروتئولیتیک شده که می‌تواند Pro-IL-1β و Pro-IL-18 را به IL-1β و IL-18 فعال تبدیل کند. کاسپاز ۱ فعال شده توسط اینفلامازوم همچنین می‌تواند پروتئین سیتوزولی گاسدرمین D را به طریق پروتئولیتیک شکسته و تولید یک قطعه N ترمینال کند که در غشاء پلاسمایی پلیمریزه می‌شود و منفذی را ایجاد می‌کند که از طریق آن IL-1β به خارج و آب و یون‌ها به داخل سلول وارد شده و در نتیجه منجر به مرگ سلولی از طریق لیز اسموتیک خواهد شد. این مسیر مرگ سلولی پیروپتوزیس نامیده می‌شود چرا که این مرگ با التهاب ناشی از IL-1 آزاد شده از سلول‌های در حال مرگ همراه است. LPS سیتوپلاسمی سرهم بندی مولکول‌های پروکاسپاز ۴، ۵ یا ۱۱ را جهت تشکیل اینفلامازوم‌های noncanonical القا می‌کند. این اینفلامازوم‌ها مولتی‌مرهایی از کاسپاز ۴، ۵، یا ۱۱ فعال هستند که می‌توانند گاسدرمین D را نیز شکسته و منجر به تشکیل منفذ گاسدرمین - N و پیروپتوزیس شوند. AIM2، Absentin melanoma-2؛ ASC، apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD؛ ATP، آدنوزین تری‌فسفات؛ DABPs، الگوهای ملکولی همراه با آسیب؛ IL-1، اینترلوکین- ۱؛ LPS، لیپوپلی‌ساکارید؛ NLR، پذیرنده شبه NOD؛ PAMP، الگوهای ملکولی همراه با پاتوژن؛ ROS، گونه‌های فعال اکسیژن؛ TLR، پذیرنده شبه Toll.

باکتریایی و ویروس آنفولانزا را شناسایی می‌کند. NLRP12، PAMPهای گونه‌های یرسینیا را حس کرده و برای کنترل یرسینیا مورد نیاز است. Pyrin به توکسین‌های باکتریایی بی‌شماری پاسخ می‌دهد که همگی تغییرات پس از ترجمهٔ مربوط به GTPaseهای خانواده Rho اندوژن را میانجی‌گری می‌کنند.

مکانیسمی که به واسطهٔ آن چنین ملکول‌های متنوعی، حسگرهای NLR مشابه را فعال می‌کنند ناشناخته است. تنوع ساختاری عواملی که اینفلامازوم‌ها را فعال می‌کنند، پیشنهادکننده این موضوع است که آنها مستقیماً به پروتئین‌های NLR متصل نمی‌شوند اما ممکن است با ایجاد تغییرات مشترک کوچکی در شرایط سیتوپلاسمی اندوژن که NLR ها را فعال می‌کنند، عمل نمایند. کاهش غلظت یون پتاسیم در سیتوپلاسم می‌تواند یک مکانیسم مشترک باشد، زیرا کاهش K^+ سلولی القاشده توسط برخی سموم سوراخ‌کننده باکتریایی می‌تواند اینفلامازوم‌ها را فعال نماید. بسیاری از سایر فعال‌کننده‌های شناخته شده اینفلامازوم مانند ATP خارج سلولی باعث افزایش خروج K^+ از سلول‌ها می‌شوند. مکانیسم مشترک دیگری که در فعال‌شدن اینفلامازوم دخالت دارد، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) است که رادیکال‌های آزاد سمی اکسیژن هستند و اغلب در جریان آسیب سلولی ایجاد می‌شوند. کریستال‌های فعال کنندهٔ اینفلامازوم ممکن است از طریق آسیب غشاهای لیزوزومی عمل نمایند، در نتیجه ROS به درون سیتوزول آزاد می‌شود و در آنجا توسط حسگرهایی که تشکیل اینفلامازوم را تحریک می‌کنند، شناسایی می‌گردد.

فعال شدن کاسپازها به واسطه اینفلامازوم همچنین باعث به وجود آمدن یک فرم التهابی مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده به نام پیروپتوزیس (pyroptosis) در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک (اما نه در نوتروفیل‌ها و اکثر سلول‌های دیگر) **می‌شود** (شکل ۶-۴). این نوع مرگ سلولی نتیجهٔ منافذ غشای پلاسمایی تشکیل شده توسط قطعات گاسدرمین D به واسطه کاسپاز می‌باشد که پیش از این به عنوان مسیری جهت آزادسازی IL-1β از سلول‌ها شرح داده شد. این منافذ در مرگ اسموتیک ماکروفاژها و DCها مشارکت می‌کنند، که با خروج مایع از سلول، تورم سلول‌ها، از دست رفتن انسجام غشای پلاسمایی و آزادسازی واسطه‌های التهابی از جمله IL-1β، IL-18، TNF، IL-6 و IL-8 مشخص می‌شود. پیروپتوزیس منجر به مرگ میکروب‌های خاصی می‌شود که به سیتوزول دسترسی پیدا کرده‌اند. پیروپتوزیس به وسیلهٔ اینفلامازوم‌های Canonical با استفاده از حسگرهای NLRC4، NLRP1، AIM2، Pyrin، و NLRP3 القا می‌شود که همگی منجر به فعال‌شدن کاسپاز ۱ می‌گردند. کاسپاز ۱ گاسدرمین D را می‌شکند، دومن مهاری انتهای کربوکسیل را برداشته و دومن انتهای آمینی تشکیل دهنده منفذ را ایجاد می‌کند. پیروپتوزیس می‌تواند توسط فعال شدن مسیر اینفلامازوم noncanonical که از کاسپازی متفاوت (کاسپاز ۱۱ در جوندگان، کاسپاز ۴ یا کاسپاز ۵ در انسان‌ها) استفاده می‌کند، نیز القا شود. LPS باکتریایی می‌تواند در سیتوزول به طور مستقیم به کاسپاز ۱۱ متصل شود، که منجر به فعال‌شدن گاسدرمین D به طریق پروتئولیتیک و تشکیل منفذ القا کنندهٔ پیروپتوزیس شود، و همچنین به طور غیرمستقیم منجر به فعال‌شدن اینفلامازوم NLRP3 و تولید IL-1β فعال می‌شود. افزایش التهاب ایجاد شده به وسیلهٔ پیروپتوزیس پاکسازی باکتریایی را افزایش می‌دهد اما همچنین ممکن است منجر به شوک سپتیک (septic shock) گردد که یک واکنش شدید سیستمیک به سایتوکاین‌های التهابی می‌باشد. فقدان کاسپاز ۱۱ در موش مهندسی شده ژنتیکی آنها را از شوک سپتیک القا شده با LPS حفاظت می‌کند.

کشف این که برخی مواد کریستالی فعال‌کننده‌های قوی اینفلامازوم هستند درک ما را از برخی بیماری‌های التهابی تغییر داده است. **نقرس** (gout) یک حالت التهابی دردناک مفاصل است که از قدیم مشخص شده بود که به رسوب کریستال‌های مونوسدیم اورات در مفاصل مرتبط است. شواهد تجربی نشان می‌دهند که زمانی که این کریستال‌ها فاگوسیتوز می‌شوند، غشاهای لیزوزومی سلول‌ها را تخریب کرده و منجر به فعال‌شدن اینفلامازوم‌ها و متعاقب آن ایجاد التهاب می‌گردد. براساس این یافته‌ها، آنتاگونیست‌های IL-1 جهت درمان مؤثر موارد شدید نقرس که به داروهای ضدالتهابی معمول مقاوم هستند، استفاده شده‌اند. به طور مشابه، نقرس کاذب (Pseudogout) به وسیله رسوب کریستال‌های کلسیم پیروفسفات و فعال‌شدن اینفلامازوم ایجاد می‌شود. استنشاق شغلی سیلیکا و آزبستوز می‌تواند

منجر به التهاب مزمن و بیماری فیبروزی ریه شود. علاوه بر این تمایل وجود دارد که از توان بالقوه بلوک کردن اینفلامازوم یا IL-1 برای درمان این بیماری‌ها استفاده شود.

فعال‌شدن نامنظم اینفلامازوم به علت موتاسیون‌های اتوزومی که سبب به دست آوردن عملکرد (gain of function) در یکی از اجزای پروتئینی اینفلامازوم می‌گردند، سبب فعال شدن نامنظم و تولید بیش از حد IL-1 می‌گردد که نتیجه آن حملات راجعه تب و التهاب لوکالیزه به صورت شایع در پوست، مفاصل و حفرهٔ شکمی می‌باشد. این اختلالات اینفلامازوموپاتی‌ها (inflammasomopathies) یا سندرم‌های فعال‌شدن IL-1β نامیده می‌شوند، مانند اینترفرونوپاتی‌های نوع I که پیش از این شرح داده شد و سندرم‌های خودالتهابی. طولانی‌ترین مورد مطالعهٔ سندرم‌های خودالتهابی مرتبط با اینفلامازوم، تب مدیترانه‌ای خانوادگی است که به علت موتاسیون ژن MEFV کدکنندهٔ Pyrin می‌باشد. بیماری‌های خودالتهابی ایجاد شده توسط موتاسیون‌هایی در NLRP3 (که کرایوپیرین هم نامیده می‌شود)، سندرم‌های دوره‌ای همراه کرایوپیرین (CAPS یا cryopyrin associated periodic syndromes) نامیده می‌شوند. بیماران مبتلا به CAPS می‌توانند به طور موفقیت‌آمیزی با آنتاگونیست‌های IL-1 درمان شوند، همان‌طور که از پاتوژنز این سندرم‌ها پیش‌بینی می‌شود.

تمایل زیادی که اخیراً به موضوع اینفلامازوم به وجود آمده است به واسطهٔ این یافته است که در بیماری‌های متنوعی اینفلامازوم‌ها ممکن است به وسیلهٔ رسوب مقادیر بیش از حد مواد اندوژن در بافت‌ها فعال شوند. این مواد شامل کریستال‌های کلسترول داخل ماکروفاژها در آترواسکلروزیس، اسیدهای چرب آزاد و لیپیدها در بافت چربی در سندرم متابولیک همراه با چاقی و دیابت تیپ ۲ و β - آمیلوئید در بیماری آلزایمر می‌باشند. در همهٔ این وضعیت‌ها، فعال‌شدن اینفلامازوم منجر به تولید IL-1 و التهاب می‌شود که ممکن است در پاتوژنز بیماری‌ها مشارکت کند. چنین یافته‌هایی کارآزمایی‌های بالینی را در جهت بهبود برخی از این بیماری‌ها با استفاده از آنتاگونیست‌های IL-1 رهنمون ساخته است.

سایر پذیرنده‌های شناساگر الگوی همراه با سلول

چندین نوع دیگر از پذیرنده‌های غشاء پلاسمایی و سیتوپلاسمی، مشابه TLR ها سیگنال‌های فعال‌کننده را انتقال می‌دهند که پاسخ‌های التهابی را پیش برده و کشتن میکروب‌ها را افزایش می‌دهند، یا عمدتاً در برداشت میکروب‌ها به داخل فاگوسیت‌ها مشارکت می‌کنند (جدول ۳-۴ را ببینید).

پذیرنده‌های لکتین نوع C برای کربوهیدرات‌های میکروبی

پذیرنده‌های سلولی که کربوهیدرات‌های روی سطح میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند فاگوسیتوز میکروب‌ها و ترشح سایتوکاین‌هایی را که التهاب و پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بعدی را افزایش می‌دهند، تسهیل می‌کنند (جدول ۴-۴). این پذیرنده‌ها به خانواده لکتین نوع C- تعلق دارند و از آنجایی که آنها به کربوهیدرات‌ها (در نتیجه *لکتین‌ها*) به صورت وابسته به Ca^{++} (در نتیجه، *C*-type) متصل می‌شوند، به این نام خوانده می‌شوند. لکتین‌های نوع C، CLRs یا C-type lectin-like receptors نیز نامیده شده‌اند تا شبیه به نامگذاری TLRها و سایر پذیرنده‌های شناساگر الگو باشد. این پذیرنده‌ها پروتئین‌های غشایی اینتگرال هستند که روی سطح ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و برخی از سلول‌های بافتی وجود دارند. دیگر لکتین‌ها پروتئین‌های محلول موجود در خون و مایعات خارج سلولی هستند (بعداً توضیح داده می‌شود). تمام این مولکول‌ها دارای یک دومین شناساگر کربوهیدراتی حفاظت شده هستند. چندین نوع از لکتین‌های نوع C غشاء پلاسمایی وجود دارند که دارای ویژگی برای کربوهیدرات‌های مختلف مانند مانوز، گلوکز، *N*-استیل گلوکز آمین و بتا-گلوکان‌ها هستند. به طور کلی این لکتین‌های سطح سلولی ساختارهای کربوهیدراتی موجود روی دیوارهٔ سلولی میکروارگانیسم‌ها اما نه سلول‌های پستانداران را شناسایی می‌کنند. برخی از این پذیرنده‌های لکتین نوع C در فاگوسیتوز میکروب‌ها نقش دارند و بقیه دارای اعمال سیگنال‌دهی می‌باشند که پاسخ‌های حفاظتی سلول‌های میزبان علیه میکروب‌ها را القاء می‌کنند.

جدول ۴-۴. پذیرنده‌های لکتین نوع C

	پذیرنده مانوز (CD206)	دکتین- ۱ (CD369)	دکتین- ۲ و Mincle	DC-Sign (CD 209)	لانگرین (CD 207)
لیگاند	مانوز و فوکوز انتهایی روی سطح میکروب	βگلوکان بر روی سطح سلولی قارچی	مانوز فراوان روی هیف قارچی و باکتری	مانوز و فوکوز انتهایی روی سطوح سلولی میکروبی	مانوز انتهایی روی سطوح سلولی میکروبی
انتقال سیگنال	نامشخص	ITAM/SYK/CARD9 مسیر فعال‌سازی NF-κB	ITAM/SYK/CARD9 مسیر فعال‌سازی NF-κB	نامشخص	نامشخص
بروز سلولی	ماکروفاژها	سلول‌های دندریتیک	سلول‌های دندریتیک	سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال سینوزوئیدی	سلول‌های دندریتیک در سدهای اپی‌تلیالی
عملکرد	فاگوسیتوز؛ ایمنی ضد قارچ	التهاب و عرضه آنتی‌ژن؛ تمایز Th17؛ ایمنی ضد قارچ	التهاب و عرضه آنتی‌ژن؛ تمایز Th17؛ ایمنی ضد قارچ و مایکوباکتریایی	چسبندگی، ویروس هپاتیت C و عفونت HIV	فاگوسیتوز، عرضه آنتی‌ژن

DC-SIGN, Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3 (ICAM3)- grabbing nonintegrin; ITAM, Immunoreceptor tyrosine-based activation motif; Mincle, Macrophage inducible Ca^{++} dependent lectin.

- **پذیرنده مانوز** (CD206) بر روی ماکروفاژها، DCها، و سلول‌های اندوتلیال لنفاتیک بارز می‌شود و در فاگوسیتوز انواع مختلفی از میکروب‌ها شرکت دارد. این پذیرنده چندین قند انتهایی خاص روی کربوهیدرات‌های سطح میکروبی مانند D-مانوز، L-فوکوز و *N*-استیل-D-گلوکز آمین را شناسایی می‌کند. این قندهای انتهایی اغلب روی سطح میکروارگانیسم‌ها حضور دارند در حالی که کربوهیدرات‌های سطح سلول یوکاریوتی اغلب به گالاکتوز و اسید سیالیک ختم می‌شوند. بنابراین قندهای انتهایی روی میکروب‌ها می‌توانند به عنوان PAMP ها در نظر گرفته شوند. اعمال پیام‌رسانی پذیرنده مانوز به خوبی توصیف نشده است، و انتهای کوتاه سیتوپلاسمی این پذیرنده موتیف‌های انتقال پیام شناخته شده‌ای ندارد.
- **دکتین‌ها**. (DC associated c-type lectins) شامل چندین لکتین مختلف می‌باشد که درون یک ناحیه ژنی بر روی کروموزوم ۱۲ انسان کد می‌گردد، همچنین شامل ژن‌های کدکنندهٔ پذیرنده‌های سلول NK می‌باشد (بعداً بحث خواهد شد). دکتین‌ها بر روی سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها بارز می‌شوند و نقش مهمی را در ایمنی علیه قارچ‌ها و علاوه بر آن در پاسخ به باکتری‌های خاصی بر عهده دارد. دکتین-۱ (CD369) به بتاگلوکان متصل می‌شود که بخش اصلی دیواره سلولی بسیاری از گونه‌های قارچی می‌باشد، و جهت ایمنی علیه گونه‌های قارچی بیماری‌زای مختلف از جمله کاندیدا، آسپرژیلوس و پنوموسیستیس مورد نیاز می‌باشد. دکتین-۲ و mincle دو نوع دکتین هستند که الیگوساکاریدهای دارای مانوز زیاد روی شکل هایفی برخی قارچ‌ها و باکتری‌ها را شناسایی می‌کند. این دکتین‌ها در پاسخ به اتصال به لیگاندهایشان وقایع سیگنالینگ را در سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها القاء می‌کنند که انواعی از عملکردهای ایمنی را فعال می‌کنند. دم سیتوپلاسمی

دکتین- ۱ دارای ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif) است که تیروزین کینازها را به کار گرفته و انتقال سیگنال‌ها منجر به رونویسی ژن می‌گردد. دکتین- ۲ و mincle متکی به یک پروتئین شریک سیگنالینگ دارای ITAM به نام FCRγ می‌باشند. ITAMها به وسیلهٔ بسیاری از پذیرنده‌های مختلف فعال‌کنندهٔ سلول در سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند و مکانیسم انتقال سیگنال آنها در فصل ۷ مورد بحث قرار خواهد گرفت. در پاسخ به اتصال لیگاند به دکتین- ۱، دکتین- ۲ یا mincle، سلول‌های دندریتیک سایتوکاین‌ها و سایر پروتئین‌های ایجادکنندهٔ التهاب را تحریک می‌کنند و پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را افزایش می‌دهند. برخی از سایتوکاین‌های القاء شده تکامل نوعی از سلول T اجرایی به نام Th17 را افزایش می‌دهد که مخصوصاً در دفاع علیه عفونت‌های قارچی و برخی عفونت‌های باکتریایی مؤثر است (فصل ۱۰ را ببینید).

- لانگرین (CD207) و DC-SIGN (CD209)، دو نوع دیگر از CLRها هستند که بر روی سلول‌های دندرتیک بارز شده و هر دوی آنها به مانوز متصل می‌شوند و وظایفی را در پاسخ‌های ایمنی علیه میکروب‌های گوناگون دارند. لانگرین توسط سلول‌های لانگرهانس اپی‌درمی و دیگر زیرمجموعه‌های سلول‌های دندریتیک در پوست و سدهای اپی‌تلیالی دیگر بیان می‌شود. DC-SIGN روی اکثر سلول‌های دندریتیک و همچنین ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال سینوزوئیدی بارز می‌شود. DC-SIGN به گلیکوپروتئین‌های پوشش ویروس هپاتیت C و HIV-1 متصل شده و ممکن است نقشی پاتوژنیک را در انتشار عفونت توسط این ویروس‌ها ایفا کند.

پذیرنده‌های رفتگر

پذیرنده‌های رفتگر (scavenger receptors) شامل مجموعه‌ای از پروتئین‌های سطح سلولی است که از نظر ساختار و عملکرد متنوع هستند و اساس قرارگیری در یک گروه، دارابودن ویژگی مشترک یعنی میانجیگری برداشت لیپوپروتئین‌های اکسیدشده به داخل سلول‌هاست. برخی از این پذیرنده‌های رفتگر شامل پذیرنده رفتگر نوع A (SR-A) و CD36، روی ماکروفاژها بیان شده و فاگوسیتوز میکروارگانیسم‌ها را میانجیگری می‌کنند. به علاوه CD36 به عنوان یک پذیرندهٔ کمکی در شناسایی توسط TLR2/6 عمل کرده و به لیپوتئیکوئیک اسید و لیپوپپتیدهای دی‌آسیلهٔ باکتریایی پاسخ می‌دهد. طیف وسیعی از ساختارهای مولکولی به هر کدام از پذیرنده‌های رفتگر متصل می‌شوند، شامل LPS، لیپوتئیکوئیک اسید، اسیدهای نوکلئیک، بتا - گلوکان و پروتئین‌ها. اهمیت پذیرنده‌های رفتگر در ایمنی ذاتی با افزایش استعداد به عفونت در موش‌های حذف ژن شدهٔ فاقد این پذیرنده‌ها و نیز مشاهداتی که نشان دادند چندین پاتوژن میکروبی فاکتورهای ویرولانس تولید می‌کنند که شناسایی و فاگوسیتوز با واسطه پذیرنده رفتگر را مهار می‌کنند، مشخص شده است.

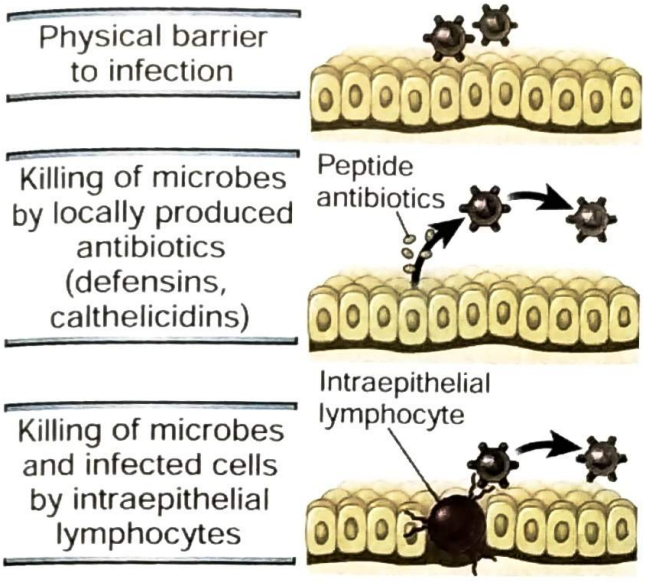
پذیرنده‌های فرمیل - پپتید

پذیرنده فرمیل پپتید- ۱ (FPR1) روی لکوسیت‌ها بارز شده و پپتیدهای باکتریایی حاوی واحدهای N-فرمیل متیونیل را شناسایی کرده و حرکت جهت‌دار سلول‌ها را تحریک می‌نماید. به دلیل این که تمام پروتئین‌های باکتریایی و تعداد کمی از پروتئین‌های پستانداران (تنها آنهایی که داخل میتوکندری سنتز می‌شوند) با N-فرمیل متیونین آغاز می‌شوند، FPR1 به فاگوسیت‌ها اجازه می‌دهد که ترجیحاً پروتئین‌های باکتریایی را شناسایی کرده و نسبت به آنها پاسخ دهند. لیگاندهای پپتید باکتریایی که به این پذیرنده‌ها متصل می‌شوند جزء قوی‌ترین مواد جاذب شیمیایی (chemoattractants) برای لکوسیت‌ها هستند. مواد جاذب شیمیایی شامل چندین نوع از مولکول‌های قابل انتشار هستند که اغلب در محل عفونت تولید می‌شوند و به پذیرنده‌های خاص روی سلول‌ها متصل شده و حرکت آنها را به سمت منبع ماده جاذب شیمیایی جهت‌دهی می‌کنند. سایر مواد جاذب شیمیایی مانند کموکاین‌های بحث شده در فصل ۳ توسط سلول‌های میزبان ساخته می‌شوند. FPR1 همراه با سایر پذیرنده‌های مواد جاذب شیمیایی، به خانواده بزرگ پذیرنده‌های اتصال یابنده به پروتئین G متصل به‌گوانوزین تری‌فسفات (GPCR) که هفت بار عرض غشاء را طی کرده‌اند، تعلق دارند. این پذیرنده‌ها پاسخ‌های داخل سلولی را

از طریق پروتئین‌های G تریمر همراه آغاز می‌کنند (فصل ۷ را ببینید). پروتئین‌های G بسیاری از انواع پاسخ‌های سلولی مانند تغییرات اسکلت سلولی را تحریک کرده و منجر به افزایش حرکت سلولی می‌شوند.

اجزاء سلولی سیستم ایمنی ذاتی

سه عملکرد اصلی سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی شامل عمل به عنوان سدهایی در مقابل عفونت، عمل به عنوان نگهبان‌هایی برای شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده در بافت‌ها، و انجام اعمال اجرایی جهت حذف میکروارگانیسم‌ها می‌باشد. سلول‌های ایمنی ذاتی پذیرنده‌های شناساگر الگو مختلف را بیان می‌کنند، که قبلاً بحث شد و پس از شناسایی PAMP ها و DAMP ها با تولید سایتوکاین‌های التهابی و پروتئین‌های ضدویروسی و کشتن میکرب‌ها یا سلول‌های آلوده میزبان پاسخ می‌دهند. به علاوه برخی از سلول‌های ایمنی ذاتی برای تحریک پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بعدی ضروری هستند.



شکل ۷-۴. سدهای اپی‌تلیال. سلول‌های اپی‌تلیال در محل‌های ورود میکروب‌ها، سدهای فیزیکی ایجاد می‌کنند، مواد ضدمیکربی تولید می‌کنند و لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال را جای‌می‌دهند که اعتقاد بر این است که میکروب‌ها و سلول‌های آلوده را می‌کشند.

سدهای اپی‌تلیال

سطوح اپی‌تلیال دست‌نخورده، سدهای فیزیکی بین میکروب‌ها در محیط خارج و بافت میزبان را تشکیل می‌دهند (شکل ۷-۴). سطوح تماس اصلی بین محیط و پستانداران میزبان، پوست و سطوح مخاطی سیستم‌های معدی ـ روده‌ای، تنفسی و مجاری ادراری ـ تناسلی هستند. این سطوح توسط لایه‌های پیوسته از سلول‌های اپیتلیال تخصص یافته پوشیده شده‌اند که بسیاری از اعمال فیزیولوژیک مانند جلوگیری از ورود میکروب‌ها را انجام می‌دهند. از بین‌رفتن پیوستگی این لایه‌های اپیتلیال به وسیله تروما یا سایر علل، فرد را مستعد عفونت می‌کند. عملکردهای اصلی دفاع ذاتی توسط سدهای اپی‌تلیالی به طور خلاصه در اینجا بحث می‌گردد و ایمنی به وسیله سدهای اپی‌تلیالی با جزئیات بیشتر در فصل ۱۴ بحث خواهد شد.

عملکرد حفاظت‌کننده سد اپی‌تلیال تا حد زیادی فیزیکی است. سلول‌های اپیتلیال اتصالات محکمی را با همدیگر ایجاد می‌کنند که مانع عبور میکروب‌ها از بین سلول‌ها می‌شود. در پوست، لایه کراتین خارجی که با مرگ کراتینوسیت‌ها در سطح پوست تجمع می‌یابد از نفوذ میکروب‌ها به لایه‌های عمقی‌تر اپی‌درم جلوگیری می‌کند، و عفونت‌های پوستی به طور کلی زمانی رخ می‌دهند که یک شکاف سدی (barrier breach) وجود داشته باشد. موکوس ترشح چسبنده‌ای حاوی گلیکوپروتئین‌هایی به نام موسین است که به وسیلهٔ سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی، معدی ـ روده‌ای و ادراری ـ تناسلی تولید می‌شود و به صورت فیزیکی تهاجم میکروبی را مختل کرده و حذف میکروب را به وسیله عملکرد مژه‌ای (ciliary) درخت برونشی و حرکت دودی روده (peristalsis) تسهیل می‌کند. اگرچه این خصوصیات سد فیزیکی به تنهایی در دفاع میزبان بسیار مهم می‌باشند، سایر مکانیسم‌های دفاع اپی‌تلیال برای تکمیل‌کردن سد مکانیکی تکامل یافته‌اند.

سلول‌های اپی‌تلیال و برخی لکوسیت‌ها پپتیدهایی را تولید می‌کنند که خواص ضدمیکروبی دارند. دو خانواده از لحاظ ساختاری مجزا از پپتیدهای ضدمیکروبی، دیفنسین‌ها و کاتلیسیدین‌ها هستند.

- **دیفنسین‌ها** (defensins)، پپتیدهای کوچکی به طول

۲۹ تا ۳۴ اسید آمینه هستند که دارای هر دو نواحی کاتیونیک و هیدروفوبیک بوده و ۳ پیوند دی‌سولفید داخل زنجیره‌ای دارند. ۲ خانواده دیفنسین‌های انسانی به نام‌های α و β براساس محل این پیوندها، افتراق داده می‌شوند. دیفنسین‌ها توسط سلول‌های اپی‌تلیال سطوح مخاطی و لکوسیت‌های حاوی گرانول از جمله نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک، تولید می‌شوند. ترکیب مولکول‌های دیفنسین تولید شده بین انواع مختلف سلول‌ها متفاوت است. سلول‌های پنت (Paneth) در داخل کریپت‌های روده کوچک تولید کننده اصلی α دیفنسین‌ها هستند. بعضی مواقع به دیفنسین‌های تولیدی توسط سلول‌های پنت، کریپتیسیدین (crypticidin) می‌گویند؛ و عملکرد آنها محدودکردن تعداد میکروب‌های لومن روده در مجاورت سد اپی‌تلیال می‌باشد. دیفنسین‌ها درکولون، در سلول‌های مخاطی تنفسی و در پوست نیز تولید می‌شوند. بعضی از دیفنسین‌ها به طور ذاتی توسط برخی انواع سلولی تولید می‌شوند، اما ترشح آنها توسط سایتوکاین‌ها یا فرآورده‌های میکروبی می‌تواند افزایش یابد. در سایر سلول‌ها دیفنسین‌ها فقط در پاسخ به سایتوکاین‌ها و فرآورده‌های میکروبی تولید می‌شوند. عملکرد محافظتی دیفنسین‌ها شامل سمیت مستقیم برای میکروب‌ها از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌های پوشش‌دار و نیز فعال‌شدن سلول‌های درگیر در پاسخ‌های التهابی در مقابل میکروب‌ها می‌باشد. دیفنسین‌ها میکروب‌ها را توسط مکانیسم‌های متفاوتی می‌کشند. بسیاری از این مکانیسم‌ها وابسته به توانایی دیفنسین‌ها در وارد شدن به غشاهای میکروبی و مختل کردن عمل آنها می‌باشد.

- **کاتلیسیدین‌ها** توسط نوتروفیل‌ها و سلول‌های سدهای اپی‌تلیالی در پوست، مجرای معدی- روده‌ای و تنفسی تولید می‌شوند. کاتلیسیدین به صورت یک پروتئین پیش‌ساز ۱۸کیلودالتونی ساخته می‌شود که ترشح شده و سپس از طریق پروتئولیتیک به دو پپتید می‌شکند که هر کدام نیز عملکرد محافظتی دارند. هر دو فرایند سنتز پیش‌ساز و شکستن پروتئولیتیک، توسط سایتوکاین‌های التهابی و فرآورده‌های میکروبی تحریک می‌شوند. کاتلیسیدین فعال، عملکردهای متعددی جهت محافظت در برابر عفونت‌ها دارد. این اعمال شامل سمیت مستقیم در برابر طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها و فعال‌کردن پاسخ‌های متعدد در لکوسیت‌ها و سایر انواع سلول‌هاست که منجر به ریشه‌کن کردن میکروب‌ها می‌شود. قطعه انتهای کربوکسیل LL-37 نامیده می‌شود و می‌تواند به LPS، جزء توکسیک دیواره خارجی باکتری‌های گرم منفی، که توسط TLR4 شناسایی می‌شود، متصل شده و آن را خنثی نماید.

اپی‌تلیوم سدی دارای انواع خاصی از لنفوسیت‌ها از جمله لنفوسیت‌های T داخل اپی‌تلیال است که میکروب‌های مواجه یافته شایع را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند. لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی (intraepithelial T lymphocytes) در اپیدرم پوست و اپی‌تلیوم‌های مخاطی یافت می‌شوند. زیرگروه‌های مختلف لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال بسته به گونه و بافت محل استقرار، در نسبت‌های مختلف وجود دارند. این زیرگروه‌ها به طور عمده براساس نوع پذیرنده‌های آنتی‌ژنی که بارز می‌کنند، افتراق داده می‌شوند. بعضی از سلول‌های T درون اپی‌تلیالی فرم معمول $TCR\alpha\beta$ را که بر روی اغلب لنفوسیت‌های T در بافت‌های لنفاوی و در گردش وجود دارد، بارز می‌کنند. مابقی سلول‌های T درون اپی‌تلیوم، فرم خاصی از پذیرنده آنتی‌ژنی به نام پذیرنده $TCR\gamma\delta$ را بروز می‌دهند که می‌تواند آنتی‌ژن‌های پپتیدی و غیرپپتیدی را شناسایی کند. یک ویژگی سلول‌های T داخل اپی‌تلیالی تنوع محدود پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آنها در مقایسه با بیشتر سلول‌های T در ایمنی آداپتیو است. اعتقاد بر این است که لنفوسیت‌های T داخل اپی‌تلیال تعداد محدودی از ساختارهای میکروبی که بدن به طور رایج با آنها مواجه می‌شود، را شناسایی می‌کنند، که ویژگی شاخص پذیرنده‌های شناسایی کننده الگو در ایمنی ذاتی است که قبلاً توضیح داده شد. این امکان نیز وجود دارد که این لنفوسیت‌ها نه تنها با شناسایی آنتی‌ژن بلکه توسط سایتوکاین‌ها و دیگر ملکول‌های تولید شده از سلول‌های اپی‌تلیالی که در پاسخ به استرس تولید می‌شوند نیز فعال شوند. لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال ممکن است با

ترشح سایتوکاین‌ها، فعال‌کردن فاگوسیت‌ها و کشتن سلول‌های آلوده در دفاع میزبان شرکت کنند.

فاگوسیت‌ها

سلول‌های دارای اعمال فاگوسیتی تخصص یافته، عمدتاً ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها، می‌باشند که میکروب‌هایی را که به سدهای اپی‌تلیال رخنه می‌کنند از بین می‌برند. ما انواع این سلول‌ها را در فصل ۲ معرفی کردیم و بعداً جزئیات بیشتری از عملکرد آنها را در زمینه پاسخ التهابی در این فصل بحث خواهیم کرد. نقش اصلی فاگوسیت‌ها در عملکرد دفاع سیستم ایمنی ذاتی علیه میکروب‌ها، با شیوع بالای عفونت‌های باکتریائی و قارچی در بیمارانی که به علت سرطان‌های مغز استخوان یا شیمی‌درمانی و اشعه درمانی برای سرطان (که سلول‌های نابالغ را در مغز استخوان تخریب می‌کند)، دارای تعداد کم نوتروفیل در خون هستند یا در بیماران مبتلا به نقص‌های ارثی در اعمال نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مشخص می‌شود. نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها فاگوسیت‌های در گردش می‌باشند که در پاسخ به سیگنال‌های تولید شده توسط سلول‌های نگهبان ذاتی به بافت‌ها فراخوانده می‌شوند. منوسیت‌ها پس از ترک خون به سرعت به ماکروفاژها تمایز می‌یابند. ماکروفاژهای مقیم بافت اغلب در اکثر بافت‌ها در شرایط نرمال حضور داشته و به عنوان سلول‌های نگهبان عمل می‌کنند.

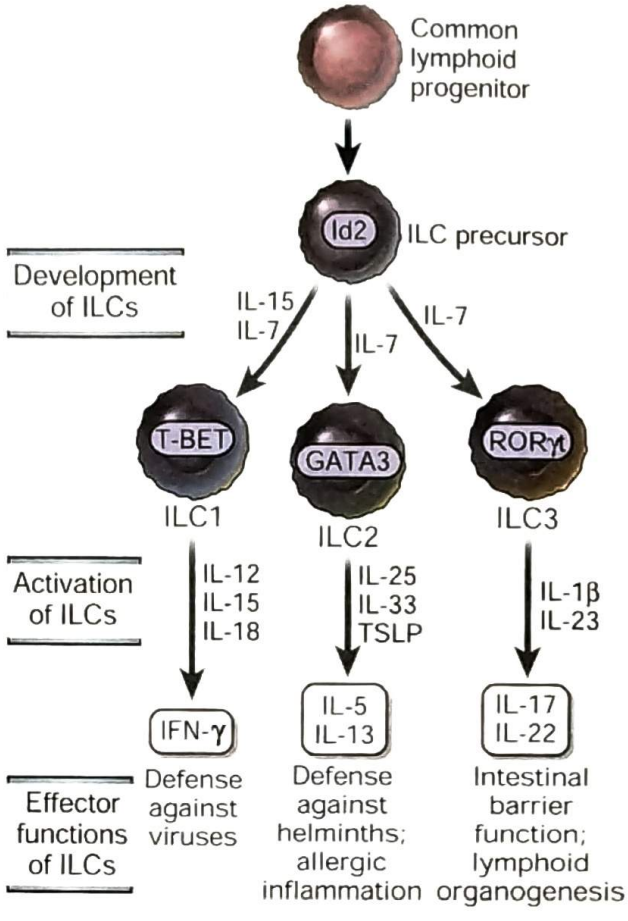
سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک به علت جایگاه آنها در بافت‌ها و بروز گسترده پذیرنده‌های شناسایی کننده الگو برای PAMPها و DAMPها به سرعت و به طور مؤثری میکروب‌های مهاجم را شناسایی می‌کنند. سلول‌های دندریتیک انواع بسیار مختلفی از TLR ها و پذیرنده‌های سیتوپلاسمی شناساگر الگو را در مقایسه با سایر انواع سلول‌ها بیان می‌کنند که آنها را به عنوان حس‌گرهای همه‌کاره PAMP ها و DAMP ها مطرح می‌سازد. DCها در پاسخ به میکروب‌های مهاجم، سایتوکاین‌های التهابی ترشح می‌کنند که فراخوانی لکوسیت‌های دیگر را از خون افزایش می‌دهد. زیردسته سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید مهمترین منبع تولید سایتوکاین‌های ضدویروس، اینترفرون‌های نوع I، در پاسخ به عفونت‌های ویروسی هستند. ما اعمال ضدویروسی اینترفرون‌های نوع I را با جزئیات بیشتر در این فصل بحث خواهیم کرد.

توانایی سلول‌های دندرتیک در افزایش پاسخ‌های لنفوسیت T بعد از فعال‌شدن ایمنی ذاتی، آنها را به عنوان یک پل مهم بین ایمنی ذاتی و آداپتیو مطرح ساخته است. واکنش DCها به میکروب‌ها در پاسخ زودرس ایمنی ذاتی توانایی آنها را جهت فعال نمودن سلول‌های T در پاسخ ایمنی آداپتیو بعدی تقویت می‌کند. DCها آنتی‌ژن‌ها را به دام می‌اندازند و آنها را به سلول‌های T نمایش می‌دهند (فصل ۶ را ببینید). همچنین DCهای فعال شده به وسیله PAMPهای میکروبی ملکول‌های غشایی به نام کمک‌محرک‌ها (costimulator) را بارز می‌کنند که این ملکول‌ها پاسخ‌های سلول T را افزایش می‌دهند. به علاوه، بسته به ماهیت میکروبی که پاسخ ذاتی را القاء می‌کند، یک سلول دندریتیک تمایز سلول‌های T بکر را به سمت انواع مجزای سلول‌های اجرایی مانند سلول‌های Th1 تولیدکننده IFN-γ یا سلول‌های Th17 تولید کنندهٔ IL-17 هدایت می‌نماید. این ویژگی‌های DCها بعداً در فصل‌های ۹ و ۱۰ بحث خواهند شد. DCها به علت سکونت بافتی و توانایی در شناسایی سریع میکروب‌ها در بافت‌ها، به عنوان نگهبانان اصلی سیستم ایمنی مطرح هستند.

سلول‌های لنفوئیدی ذاتی تولید کنندهٔ سایتوکاین

سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs)، که در فصل ۲ معرفی شدند، سلول‌های مشتق از مغز استخوان با مورفولوژی لنفوسیتی هستند که به عنوان سلول‌هایی کشف شدند که سایتوکاین‌هایی مشابه با آنچه که سلول‌های T یاریگر می‌سازند، تولید می‌کنند اما این سلول‌ها فاقد TCRها می‌باشند. زیرگروه‌های مختلفی از ILCها وجود دارند که از یک پیش‌ساز مشترک لنفوئیدی مشابه با منشأ سلول‌های B و T منشأ می‌گیرند. اما مراحل دقیق تکامل ILC مخصوصاً در انسان‌ها به طور کامل مشخص نشده است. واضح است که در طول تکامل آنها، نقاط انشعابی وجود دارد که به سه زیرگروه مختلف سلول‌های ILC کمکی «helper» تبدیل می‌شوند که اساساً توسط ترشح انواع مختلفی از سایتوکاین‌ها



شکل ۸-۴. زیرگروه‌های سلول‌های لنفوئیدی ذاتی تولیدکننده سایتوکاین. سه زیرگروه اصلی از سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs) تولیدکننده سایتوکاین از یک پیش‌ساز مشترک لنفوئیدی که به لنفوسیت‌های B و T و سلول‌های NK نیز تبدیل می‌شوند (که در شکل نشان داده نشده است)، تکامل می‌یابد. پیش‌ساز مشترک ILC توسط فاکتور نسخه‌برداری Id2 به سه زیرگروه اصلی ILC تولید کننده سایتوکاین تمایز می‌یابد. هر زیر گروه تمایز یافته با بیان فاکتورهای نسخه‌برداری مجزا و با سایتوکاین‌هایی که زمان فعال شدن تولید می‌کنند افتراق داده می‌شوند، همان طور که نشان داده شده است. سایتوکاین‌هایی که تمایز به زیر گروه‌های 3 یا ILC1,2 را موجب می‌شوند، همچنین سایتوکاین‌هایی که ILCها را جهت تولید سایتوکاین‌های اختصاصی زیر گروه فعال می‌کنند نشان داده شده‌اند. عملکردهای شناخته شده اصلی ILCها نیز نشان داده شده است. سایتوکاین‌هایی که به صورت پررنگ (Bold) نشان داده شده‌اند در فصل ۱۰ در مبحث پاسخ‌های سلول T بحث شده‌اند. عملکردهای سایر سایتوکاین‌های ذکر شده در شکل بعداً در این فصل خلاصه شده‌اند (جدول ۵-۴ را ببینید)، و تمام این سایتوکاین‌ها در ضمیمه I لیست شده‌اند. IFN، اینترفرون؛ IL، اینترلوکین؛ TSLP، لنفوپوئتین استرومایی تیموسی (thymic stramal lymphopoietin).

مشابه زیرگروه‌های سلول T $CD4^+$ یاریگر عمل می‌کنند، و یک شاخه جدا که تبدیل به سلول‌های NK می‌شود و علاوه بر ترشح سایتوکاین IFNγ، به عنوان افکتورهای سایتوتوکسیک مشابه با لنفوسیت‌های T کشنده $CD8^+$ عمل می‌کنند. زیرگروه‌های ILC تولید کننده سایتوکاین در این بخش و سلول‌های NK در بخش بعدی توصیف خواهند شد.

سه زیرگروه ILCها که ILC1، ILC2 و ILC3 نامیده می‌شوند، مشابه با زیرگروه‌های Th1، Th2 و Th17 سایتوکاین‌های مختلفی را ترشح‌کرده و فاکتورهای رونویسی متفاوتی بیان می‌کنند (شکل ۸-۴). گروه یک ILC مشابه سلول‌های Th1، IFN-γ تولید می‌کنند و فاکتور رونویسی T-BET را بیان می‌کنند. گروه دو ILC شبیه سلول‌های Th2، IL-5 و IL-13 را ترشح کرده و فاکتور نسخه‌برداری GATA3 را بیان می‌کنند. گروه سه ILC، مشابه سلول‌های Th17، IL-22 و یا IL-17 را تولید کرده و فاکتور نسخه‌برداری RoRγt را بیان می‌کنند. به علت آنکه ILCها پذیرنده‌های سلول T را بارز نمی‌کنند بنابراین باید به وسیلهٔ مکانیسم‌های متفاوتی نسبت به سلول‌های T کمکی جهت تولید این سایتوکاین‌ها فعال شوند. بهترین محرک تعریف شده جهت ترشح سایتوکاین از ILC، سایتوکاین‌های دیگری هستند، اغلب تحت عنوان alarminها، که در زمینهٔ پاسخ‌های ذاتی به عفونت‌ها و آسیب بافتی آزاد می‌شوند؛ هر زیرگروه از ILCها توسط سایتوکاین‌های مختلفی فعال می‌شود (شکل ۸-۴ را ببینید).

زیرگروه‌های ILC ممکن است در دفاع میزبان علیه پاتوژن‌های خاص و همچنین در اختلالات التهابی شرکت کنند. به احتمال زیاد، گروه یک ILCها در دفاع علیه میکروب‌های داخل سلولی اهمیت دارند. گروه دو ILCها برای دفاع علیه پارازیت‌های کرمی اهمیت داشته و ممکن است در بیماری‌های آلرژیک نیز مشارکت داشته باشند. گروه سه ILC در مکان‌های مخاطی یافت می‌شوند و در دفاع علیه باکتری‌ها و قارچ‌های خارج سلولی و نیز حفظ انسجام سدهای اپی‌تلیال شرکت می‌کنند. سلول‌های LTi (lymphoid tissue-inducer) زیرگروهی از ILC3 هستند که علاوه بر ترشح IL-17 و IL-22، ملکول غشایی لنفوتوکسین α را بیان کرده و TNF ترشح می‌کنند،

سایتوکاین‌هایی که برای تکامل طبیعی اندام‌های لنفاوی مورد نیاز می‌باشند (فصل ۲ را ببینید).

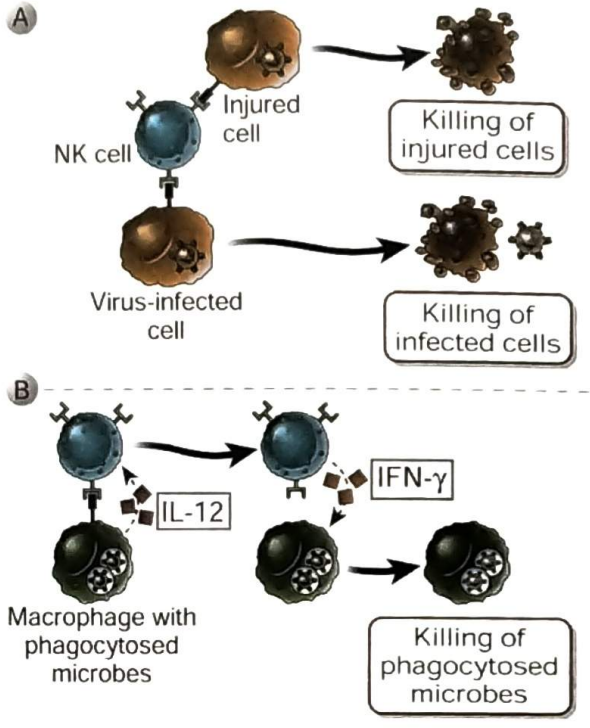
یک ویژگی ILCها که این سلول‌ها را برای دفاع اولیه میزبان به طور بالقوه مهم ساخته این است که آنها اغلب در بافت‌های سد اپی‌تلیال مقیم بوده و آماده واکنش علیه میکروب‌هایی هستند که این سدها را می‌شکنند. در مقابل، سلول‌های T در میان اندام‌های لنفوئیدی ثانویه گردش کرده و فقط پس از اینکه فعال شدند و به سلول‌های اجرایی تمایز یافتند، به بافت‌ها مهاجرت می‌کنند، پروسه‌ای که ممکن است چندین روز پس از مواجهه با میکروب به طول بیانجامد. به علت اینکه زیرگروه‌های مشابه ILCها و سلول‌های T کمکی سایتوکاین‌های مشابهی تولید می‌کنند، بنابراین این سلول‌ها ممکن است به روشی هماهنگ شده از نظر زمانی عمل کنند، به طوری که ILCها از اولین شرکت کننده‌های ایمنی ذاتی بوده و توسط alarminها در بافت‌های عفونی فعال می‌شوند، و بعداً سلول‌های T یاریگر به عنوان بخشی از ایمنی آداپتیو ظاهر می‌شوند. اعمال سلول‌های IL-C1، NK و سلول‌های Th1 اغلب به عنوان ایمنی نوع I گروه‌بندی می‌شود (به همراه سلول‌های T $CD8^+$ فعال که در فصل‌های بعدی شرح داده می‌شود). سلول‌های ILC2 و Th2 به عنوان ایمنی نوع II مطرح هستند، و سلول‌های ILC3 و Th17 ایمنی نوع III را تشکیل می‌دهند. به طور کلی، اگرچه ممکن است ILCها در ابتدا فعال شوند، سلول‌های T اجرایی به سرعت شرکت کننده‌های غالب می‌شوند به دلیل اینکه این سلول‌ها فراوان‌تر بوده و مقادیر خیلی بیشتری سایتوکاین تولید می‌کنند. تعیین سهم ILCها در دفاع میزبان مشکل است چرا که حذف انتخابی این سلول‌ها یا سایتوکاین‌های آنها در حیوانات آزمایشگاهی بدون تأثیر بر لنفوسیت‌های T مشابه آنها امکان‌پذیر نیست. نقش ILCها در دفاع میزبان و بیماری‌های التهابی در انسان‌ها نیز نامشخص است چرا که تعداد این سلول‌ها در خون کم بوده و بنابراین برای مطالعه مشکل می‌باشد.

سلول‌های کشنده طبیعی

سلول‌های NK سلول‌های کشنده‌ای هستند که نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به ویژه علیه ویروس‌ها و باکتری‌های درون سلولی دارند. واژهٔ کشنده طبیعی *(natural killer)* از این واقعیت منشأ گرفته است که عملکرد اصلی آنها کشتن سلول‌های آلوده مشابه سلول‌های کشنده سیستم ایمنی آداپتیو یعنی CTLها است، اما برخلاف سلول‌های T $CD8^+$ بکر، سلول‌های NK زمانی که در خون یا بافت‌ها بدون تمایز بیشتر حضور دارند (در نتیجه طبیعی نامیده می‌شوند) از نظر عملکردی برای کشتن سلول‌های دیگر صلاحیت دارند. سلول‌های NK، IFNγ نیز ترشح می‌کنند و بنابراین مشابه ILC1ها می‌باشند. این سلول‌ها از نظر تکاملی نز به ILC1ها مرتبط می‌باشند اما مشابه یکدیگر در نظر گرفته نمی‌شوند چرا که سلول‌های NK براساس فعالیت کشندگی تعریف می‌شوند و نه تولید سایتوکاین. برخلاف ILCها که در بافت‌های محیطی یافت می‌شوند اما در خون و اندام‌های لنفوئیدی کمیاب هستند، سلول‌های NK، ۵ تا ۲۰ درصد لنفوسیت‌ها در خون و طحال را تشکیل می‌دهند. آنها در سایر اندام‌های لنفاوی و در اکثر بافت‌های غیرلنفاوی کمیاب هستند اما در کبد و جفت فراوان هستند. سلول‌های NK در خون به صورت لنفوسیت‌های بزرگ با گرانول‌های سیتوپلاسمی متعدد مشخص می‌شوند. سلول‌های NK پذیرنده‌های آنتی‌ژن بسیار متنوع و توزیع شده در میان کلون‌ها را، که سلول‌های تیپیک B و T بارز می‌کنند، ندارند. در عوض آنها از پذیرنده‌های کدشده توسط DNA ژرم‌لاین (بعداً بحث می‌شود) برای افتراق سلول‌های آلوده با پاتوژن از سلول‌های سالم استفاده می‌کنند. آنها را می‌توان در خون توسط بیان CD56 و عدم حضور مارکر سلول T، یعنی CD3 شناسایی نمود. بیشتر سلول‌های NK خون در انسان CD16، یک گیرنده IgG Fc، را نیز بیان می‌کنند که در شناسایی سلول‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی نقش دارد.

اعمال سلول‌های NK

اعمال اجرائی سلول‌های NK، کشتن سلول‌های آلوده و تولید IFN-γ است که ماکروفاژها را جهت از بین‌بردن میکروب‌های فاگوسیت شده فعال می‌کند (شکل ۹-۴). مکانیسم سایتوتوکسیسیتی توسط سلول NK اساساً شبیه CTL های $CD8^+$ می‌باشد که با جزئیات بیشتر در فصل ۱۱ شرح داده خواهد شد. سلول‌های NK نظیر CTLها گرانول‌هایی دارند که حاوی پروتئین‌هایی است که سبب کشتن سلول‌های هدف می‌شوند. زمانی که سلول‌های NK



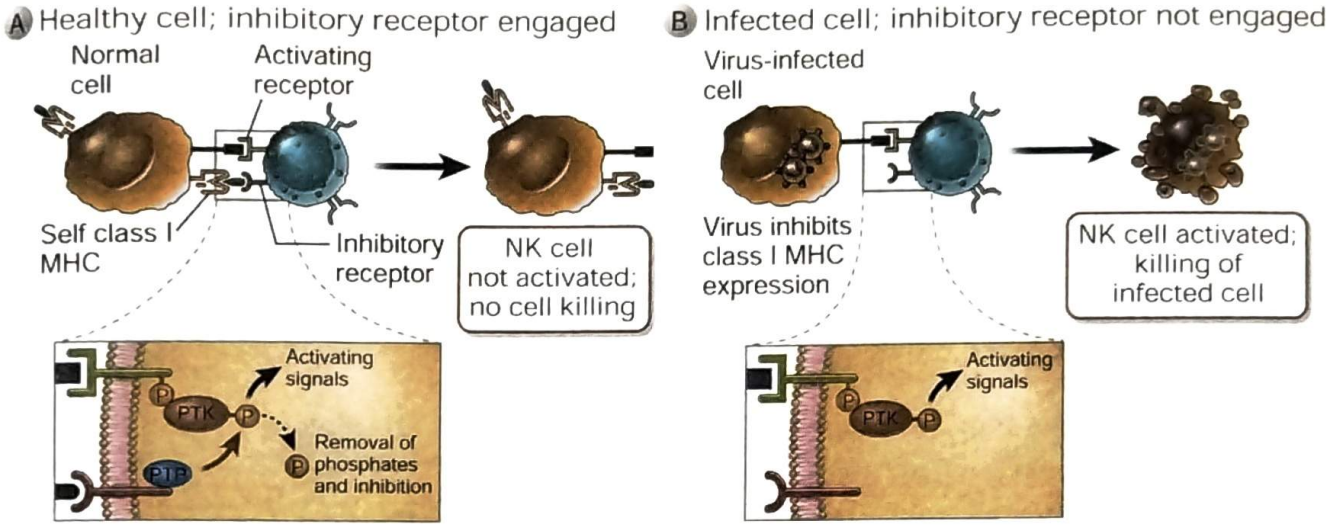
شکل ۹-۴. اعمال سلولهای NK. A. سلولهای NK، لیگاندهای موجود بر سطح سلول‌های آلوده یا سلول‌هایی که تحت انواع دیگر استرس‌ها قرار گرفته‌اند را شناسایی کرده و سلول‌های میزبان را از بین می‌برند. بدین ترتیب، سلول‌های NK، مخازن عفونت و نیز سلول‌های فاقد عملکرد را حذف می‌کنند. **B.** سلول‌های NK به IL-12 تولیدشده توسط ماکروفاژها پاسخ می‌دهند و IFN-γ ترشح می‌کنند که ماکروفاژها را فعال می‌نماید تا میکروبهای فاگوسیت‌شده را از بین ببرند.

فعال می‌شوند، اگزوسیتوز گرانول‌ها، این پروتئین‌ها را در مجاورت سلول‌های هدف رها می‌سازد. یکی از پروتئین‌های گرانول سلول NK، **پرفورین** نامیده می‌شود که ورود سایر پروتئین‌های گرانول با نام **گرانزیم‌ها** را به داخل سیتوزول سلول‌های هدف تسهیل می‌کند. گرانزیم‌ها، آنزیم‌هایی پروتئولیتیک هستند که ترتیبی از وقایع سیگنال‌رسان را آغاز می‌نمایند که منجر به مرگ سلول‌های هدف از طریق آپوپتوز می‌شود. سلول‌های NK با کشتن سلول‌های آلوده به ویروس‌ها و باکتریهای درون سلولی، مخازن عفونت را از بین می‌برند. در مراحل اولیهٔ عفونت ویروسی، سلول‌های NK به وسیلهٔ شناسایی لیگاندهای فعال کننده بر روی سلول‌های آلوده و سایتوکاین‌های IL-12 و IL-15 گسترش یافته و فعال می‌شوند و سلول‌های آلوده را قبل از اینکه CTL اختصاصی آنتی‌ژن به طور کامل فعال شود، که معمولاً ۵ تا ۷ روز طول می‌کشد، می‌کشند. سلول‌های NK همچنین ممکن است بعداً در دوره عفونت ویروسی با کشتن سلول‌های آلوده‌ای که با کاهش بروز مولکول‌های MHC کلاس I از گزند ایمنی با واسطه CTL فرار کرده‌اند، با اهمیت باشند. برخی از تومورها به ویژه با منشأ خونساز، اهداف سلول‌های NK می‌باشند زیرا سلول‌های توموری بروز لیگاندهای مربوط به پذیرنده‌های فعال کنندهٔ NK را افزایش می‌دهند و میزان یا انواع طبیعی از مولکول‌های MHC کلاس I که فعالیت NK را مهار می‌کنند بروز نمی‌دهند (این موضوع بعداً شرح داده می‌شود).

IFN-γ ترشح شده توسط سلول NK مشابه IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های T، توانایی ماکروفاژها در کشتن باکتری‌های فاگوسیتوز شده را افزایش می‌دهد (فصل ۱۰ را ببینید). این واکنش سلول NK- ماکروفاژ که به صورت وابسته به IFN-γ است، می‌تواند عفونت ایجاد شده با باکتری‌های درون سلولی نظیر **لیستریا مونوسایتوژنز (Listeria monocytogenes)** را برای چندین روز یا هفته کنترل کند و در نتیجه فرصت کافی برای ایجاد ایمنی با واسطه سلول T و ریشه کنی عفونت وجود خواهد داشت. همچنین IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های NK در گره‌های لنفی تمایز سلول‌های T بکر را به سلول‌های Th1 هدایت می‌کند (فصل ۱۰ را ببینید). برخی سلول‌های NK انسانی CD16 را بیان نکرده و سایتوتوکسیک نیستند، اما مقادیر زیادی IFN-γ تولید می‌کنند. پیش‌بینی می‌شود نقص سلول‌های NK، که در افراد نادری دیده می‌شود، منجر به افزایش استعداد ابتلا به عفونت با تعدادی از ویروس‌ها و باکتری‌های درون سلولی می‌گردد.

پذیرنده‌های فعال کننده و مهاری سلول‌های NK

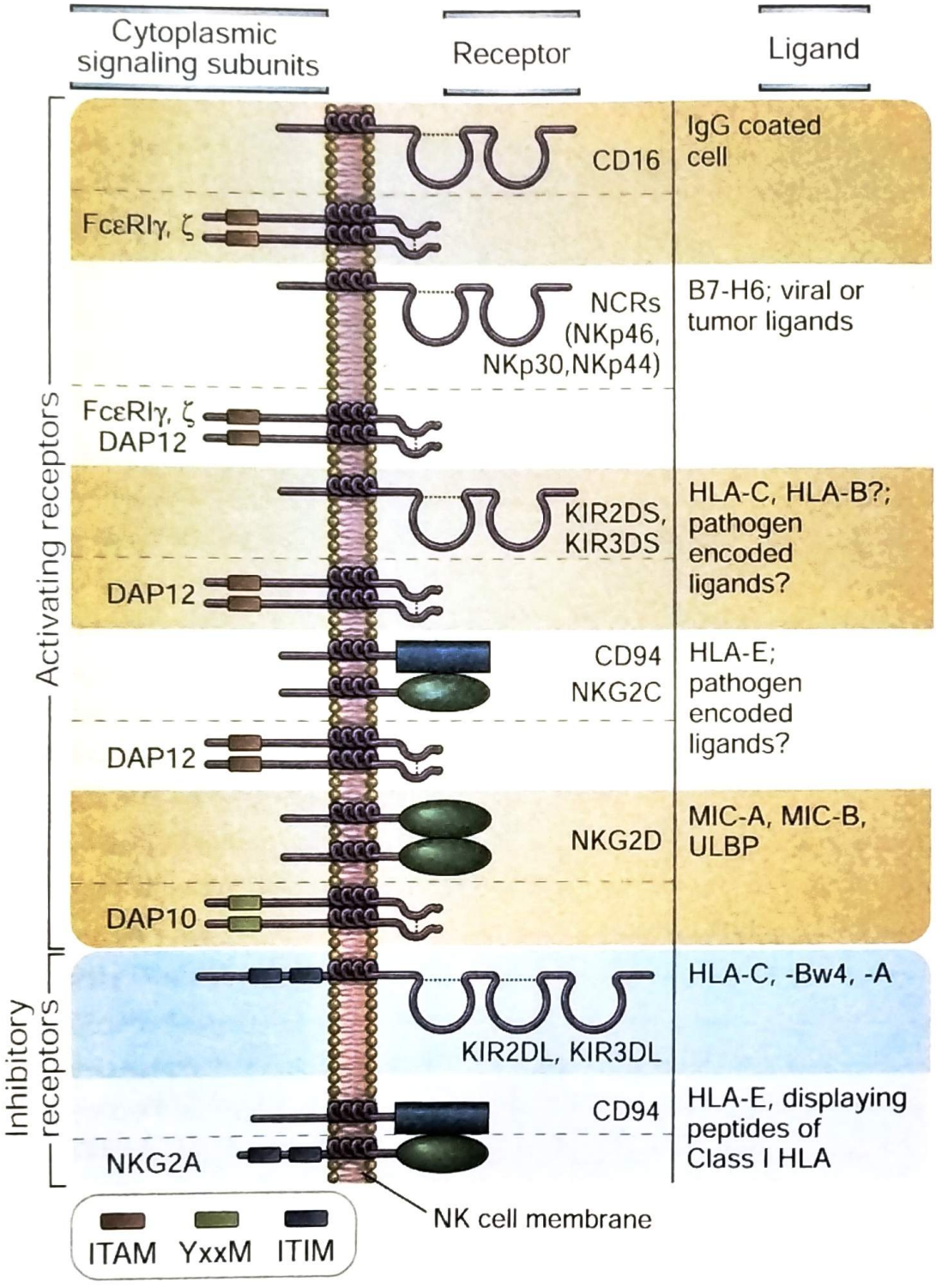
سلول‌های NK سلول‌های آلوده و استرس دیده را از سلول‌های سالم افتراق می‌دهند و عملکرد سلول NK به وسیله تعادل بین سیگنال‌هایی که به وسیلهٔ پذیرنده‌های فعال کننده و مهاری تولید می‌شود، تنظیم می‌گردد. به طور کلی، پذیرنده‌های فعال کننده لیگاندهای روی سلول‌های آلوده و آسیب دیده و پذیرنده‌های مهاری لیگاندهای روی سلول‌های طبیعی سالم را شناسایی می‌کنند (شکل ۱۰-۴). زمانی که یک سلول NK با یک سلول دیگر واکنش می‌دهد، نتیجه به وسیلهٔ ادغام سیگنال‌های تولید



شکل ۱۰-۴. اعمال پذیرنده‌های فعال‌سازی و مهارکننده سلول‌های NK. A. پذیرنده‌های فعال‌سازی سلول‌های NK لیگاندهای روی سلول‌های هدف را شناسایی کرده و پروتئین تیروزین کینازها (PTK) را فعال می‌نمایند. فعالیت‌های PTKها توسط پذیرنده‌های مهاری شناسایی کننده مولکول‌های MHC کلاس I و فعال شدن پروتئین تیروزین فسفاتازها (PTP) مهار می‌گردد. سلول‌های NK به صورت مؤثر سلول‌های سالم بیان‌کننده MHC کلاس I را نمی‌کشند. **B.** اگر یک عفونت ویروسی یا سایر استرس‌ها بیان MHC کلاس I را روی سلول‌های آلوده کاهش دهد و بروز لیگاندهای فعال‌سازی دیگری را افزایش دهد، پذیرنده مهاری سلول NK درگیر نمی‌شود و پذیرندهٔ فعال‌سازی بدون هیچ مانعی باعث شروع پاسخ‌های سلول NK مانند کشتن سلول‌های هدف و ترشح سایتوکاین می‌شود. به علاوه، سلول‌های آلوده یا سرطانی ممکن است مقادیر افزایش یافته‌ای از لیگاندهای فعال‌سازی را بیان نمایند که فسفریلاسیون تیروزین‌های بیشتری را که می‌تواند توسط فسفاتازهای مرتبط با پذیرنده‌های مهاری برداشته شود، القاء می‌نماید و نهایتاً باعث کشته‌شدن سلول‌های استرس دیده می‌شود (نشان داده نشده است). جزئیات ساختاری و لیگاندهای پذیرنده‌های مهاری و فعال‌سازی سلول NK در شکل ۱۱-۴ نشان داده شده است.

شده از آرایش پذیرنده‌های مهاری و فعال کننده که روی سلول‌های NK بارز می‌شوند و با لیگاندهای روی سایر سلول‌ها واکنش می‌دهند، تعیین می‌شود. بکارگیری پذیرنده‌های فعال کننده، فعالیت کشندگی سلول‌های NK را تحریک کرده و منجر به تخریب سلول‌های آلوده یا استرس دیده می‌شود. در مقابل، بکار گرفتن پذیرنده‌های مهاری فعالیت NK را متوقف کرده و مانع تخریب سلول‌های سالم می‌شود. به دلیل ماهیت اتفاقی بیان آنها، تنوع زیادی در آرایش پذیرنده‌های مهاری و فعال کننده که سلول‌های NK مختلف در یک فرد بیان می‌کنند، وجود دارد. نتیجه این خواهد بود که سلول‌های NK یک فرد می‌توانند به سلول‌های آلوده با انواع مختلف میکروب‌ها پاسخ دهند.

پذیرنده‌های فعال کننده روی سلول‌های NK یک گروه هتروژن از لیگاندها را شناسایی می‌کنند، برخی از این لیگاندها ممکن است روی سلول‌های طبیعی و سایرین عمدتاً روی سلول‌های استرس دیده، عفونی شده با میکروب‌ها یا نئوپلاستیک بارز شوند (شکل ۱۱-۴). بسیاری از پذیرنده‌های فعال کننده سلول NK، Killer cell immunoglobulin (Ig)- like receptors (KIRs) نامیده می‌شوند، چون این پذیرنده‌ها دارای یک دومین ساختاری به نام تاخوردگی Ig (Ig fold) هستند که ابتدا در مولکول‌های آنتی‌بادی (همچنین شناخته شده به عنوان Ig) شناسایی شد و در فصل ۵ شرح داده می‌شود. همه پروتئین‌های با تاخوردگی‌های Ig، اعضایی از ابرخانواده ایمونوگلبولین‌ها هستند. گروه مهم دوم پذیرنده‌های فعال کننده NK مشابه خانواده لکتین‌های نوع ـ C هستند که پروتئین‌هایی با ویژگی اتصال به کربوهیدرات مشابه با CLRها هستند، که پیش‌تر در این فصل شرح داده شد، اگرچه این پذیرنده‌های NK به کربوهیدرات‌ها متصل نمی‌شوند. یکی از پذیرنده‌های شبه‌لکتین فعال‌سازی سلول



شکل ۱۱-۴. ساختار و لیگاندهای پذیرنده‌های فعال‌سازی و مهارکنندهٔ سلول‌های NK. پذیرنده‌های فعال‌سازی و مهاری مختلف سلول‌های NK از اجزاء انتقال پیام مختلفی استفاده کرده و لیگاندهای متفاوتی را شناسایی می‌کنند. B7-H6 عضوی از خانواده B7 است که عمدتاً بر روی سلول‌های توموری بارز می‌شود.

BAT3, HLA-B-associated transcript 3; HLA, human leukocyte antigen; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; HSPG, heparan sulfate proteoglycan; ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif; KIR, killer cell immunoglobulin (Ig)-like receptors; MHC, major histocompatibility complex; MIC, MHC class I polypeptide-related sequence; NCR, natural cytotoxicity receptor; ULBP, UL-16 binding protein.

NK که به خوبی مطالعه شده NKG2D می‌باشد که به پروتئین‌های شبه MHC کلاس I از جمله MIC-A (MHC class 1-related gene A) و MIC-B و پروتئین‌های خانواده ULBP متصل می‌شود. بروز تمام این لیگاندهای NKG2D با استرس سلولی افزایش می‌یابد، بنابراین آنها روی سلول‌های آلوده ویروسی و سلول‌های توموری و نه سلول‌های نرمال یافت می‌شوند. پذیرنده NKG2D با یک زیرواحد انتقال دهنده سیگنال به نام DAP10، که عملکردهای مربوط به سیگنالینگ دارد و فعالیت سیتوتوکسیک NK علیه سلول‌های هدف را افزایش می‌دهد، همراه می‌شود.

پذیرندهٔ فعال‌سازی مهم دیگر روی سلول‌های NK، CD16 (FcγRIIIA) می‌باشد که یک پذیرنده با میل پیوندی پایین برای آنتی‌بادی‌های IgG می‌باشد. مولکول‌های آنتی‌بادی دارای انتهاهای بسیار متغیر متصل شونده به آنتی‌ژن و در انتهای مقابل دارای ساختار غیرمتغیر به نام ناحیه Fc می‌باشند که با سایر مولکول‌های متنوع در سیستم ایمنی واکنش می‌دهد. ما ساختار آنتی‌بادی‌ها را با جزئیات در فصل ۵ شرح خواهیم داد اما در اینجا همین اندازه کافی است که بدانیم CD16 به نواحی Fc انواع خاصی از آنتی‌بادی‌ها با نام IgG1 و IgG3 متصل می‌شود. CD16 با یکی از دو پروتئین سیگنال‌رسان متفاوت (FcεRIγ یا ζ) همراه می‌شود. در یک عفونت، سیستم ایمنی آداپتیو آنتی‌بادی‌های IgG1 و IgG3 تولید می‌نماید که به طور اختصاصی به آنتی‌ژن‌های میکروبی بارز شده بر سطح سلول‌های آلوده متصل می‌شود و CD16 روی سلول‌های NK می‌تواند به قسمت‌های Fc این آنتی‌بادی‌ها متصل شود. در نتیجه، CD16 سیگنال‌های فعال کننده از طریق شرکای سیگنال‌رسان همراه تولید می‌نماید و سلول‌های NK سلول‌های آلوده را که با مولکول‌های آنتی‌بادی پوشیده شده‌اند از بین می‌برد. این روند، **سایتوتوکسیسیتی با واسطه سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC)** نامیده می‌شود که یک عملکرد اجرایی ایمنی آداپتیو می‌باشد و در فصل ۱۳ در زمان اشاره به ایمنی هومورال مورد بحث قرار خواهد گرفت.

پذیرنده‌های مهاری سلول‌های NK مولکول‌های MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند که پروتئین‌های سطح سلولی هستند و به صورت طبیعی روی تمام سلول‌های سالم بدن بیان می‌شوند (شکل ۱۱-۴). نقش اصلی مولکول‌های MHC کلاس I جدا از نقش آنها در تنظیم فعال شدن سلول‌های NK، عرضهٔ پپتیدهای مشتق شده از پروتئین‌های سیتوزولی مانند پروتئین‌های میکروبی روی سطح سلول جهت شناسایی توسط لنفوسیت‌های $CD8^+$ T است. ما ساختار و عملکرد مولکول‌های MHC را در ارتباط با شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T در فصل ۶ توضیح خواهیم داد. اکنون مهم است بدانیم که سلول‌های NK از انواع اساساً متفاوت پذیرنده‌ها در مقایسه با سلول‌های T برای شناسایی مولکول‌های MHC کلاس I استفاده می‌کنند. این پذیرنده‌های NK برای ملکول‌های MHCI، فعال‌شدن سلول NK را مهار می‌کنند. این روند مفید است چرا که سلول‌های نرمال ملکول‌های MHCI را بارز می‌کنند و بسیاری از ویروس‌ها و عوامل دیگر استرس سلولی منجر به کاهش بیان سطحی MHCI می‌گردند. بنابراین، سلول‌های NK حضور مولکول‌های MHC کلاس I را به عنوان نشانهٔ نرمال بودن و سلامت خودی تفسیر می‌کنند و عدم وجود آنها نشان‌دهندهٔ عفونت یا آسیب است. در نتیجه، سلول‌های NK توسط سلول‌های سالم مهار خواهند شد اما سیگنال‌های مهاری را از سلول‌های آلوده یا استرس دیده دریافت نخواهند کرد. به صورت همزمان احتمال دارد سلول‌های NK سیگنال‌های فعال کننده را از همان سلول آلوده یا آسیب دیده از طریق پذیرنده‌های فعال‌سازی دریافت نمایند. نتیجه نهایی، فعال‌شدن سلول‌های NK جهت ترشح سایتوکاین‌ها و کشتن سلول آلوده یا استرس دیده است. این توانایی سلول‌های NK برای فعال شدن توسط سلول‌های میزبان فاقد MHC کلاس I، شناسایی missing self نامیده می‌شود.

بزرگترین گروه پذیرنده‌های مهاری NK، به همان خانواده KIR تعلق دارند که شامل پذیرنده‌های فعال کننده بوده و پیش از این توضیح داده شد. این KIRهای مهاری به انواع مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. سایر پذیرنده‌های مهاری شبه‌لکتین هستند از جمله هترودایمر CD94/KNG2A که یک مولکول MHC کلاس I به نام HLA-E را شناسایی می‌کند. موضوع جالب این است که HLA-E پپتیدهای مشتق شده از سایر مولکول‌های MHC کلاس I را عرضه می‌نماید. در واقع CD94/NKG2A یک پذیرنده نظارتی برای چندین نوع مختلف از مولکول‌های MHC کلاس I است.

پذیرنده‌های فعال‌سازی و مهاری NK دارای موتیف‌های ساختاری در دم‌های سیتوپلاسمی‌شان هستند که در وقایع سیگنال‌دهی که به ترتیب کشتن سلول هدف و ترشح سایتوکاین را افزایش داده یا مهار می‌کنند، دخالت دارند (شکل ۱۰-۴ و ۱۱-۴ را ببینید). پذیرنده‌های فعال‌سازی، موتیف‌های فعال‌سازی با ساختار تیروزین در پذیرنده‌های ایمنی [immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs)] دارند که دارای بنیان‌های تیروزین هستند و پس از اتصال لیگاند به پذیرنده‌ها توسط کینازهای سیتوپلاسمی فسفریله می‌شوند. سایر پروتئین کینازها به سمت ITAM تغییر یافته جمع شده و فعال می‌شوند، و این کینازها با فسفریله کردن پروتئین‌های دیگر سیگنالینگ را پیش می‌برند که سرانجام منجر به فعالیت سیتوتوکسیک و ترشح سایتوکاین می‌شوند. ITAMها همچنین در دم‌های سیتوپلاسمی سایر پذیرنده‌های سیگنال‌دهی در سیستم ایمنی مانند کمپلکس‌های پذیرنده آنتی‌ژنی روی سلول‌های B و T وجود دارند و ما ساختار و عملکردهای سیگنال‌دهی آنها را با جزئیات بیشتر در فصل ۷ بحث خواهیم کرد. در برخی از این پذیرنده‌های فعال‌سازی، یک زنجیره پلی‌پپتیدی منفرد دارای ITAM سیتوپلاسمی و بخش خارج سلولی اتصال یابنده به لیگاند است. در سایر پذیرنده‌ها ITAMها در زنجیره‌های پلی‌پپتیدی جداگانه مانند FcεRIγ (بدین نام نامگذاری شده زیرا اولین بار به عنوان زنجیره پیام‌رسان پذیرندهٔ Fcε شناخته شد؛ فصل ۲۰ را ببینید)، ζ (جزئی از کمپلکس TCR) و DAP12 قرار دارند. این پروتئین‌های انتقال پیام به لیگاند متصل نمی‌شوند اما به صورت غیرکوالانت با زنجیره اتصال یابنده به لیگاند در ارتباط هستند (شکل ۱۱-۴ را ببینید).

پذیرنده‌های مهاری سلول‌های NK دارای موتیف‌های مهاری با ساختار تیروزین در پذیرنده‌های ایمنی **[immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs (ITIMs)]** هستند که مولکول‌هایی را به کار می‌گیرند که مسیرهای انتقال سیگنال پذیرنده‌های فعال‌سازی را مسدود می‌کنند (شکل‌های ۱۰-۴ و ۱۱-۴ را ببینید). ITIMها دارای واحدهای تیروزین هستند که هنگام اتصال لیگاند به پذیرنده‌های مهاری فسفریله می‌شود، و سپس به عنوان جایگاه‌های اتصال برای فراخوانی و فعال‌شدن تیروزین فسفاتازها عمل می‌کند که فسفات‌ها را از چندین پروتئین سیگنال‌رسان تولید شده توسط مسیرهای سیگنال‌دهی پایین دست پذیرنده‌های فعال کننده NK برمی‌دارد. نتیجه نهایی توقف اعمال سیگنال‌دهی پذیرنده‌های فعال کننده است. ITIMها به جز در پذیرنده‌های مهاری NK در دم‌های سیتوپلاسمی سایر پذیرنده‌ها نیز یافت می‌شوند و ساختار و اعمال سیگنال‌دهی آنها با جزئیات بیشتر در فصل ۷ بحث خواهد شد.

ژن‌های KIR چند شکلی (polymorphic) می‌باشند، به این معنی که چندین واریانت اللی از آنها در جمعیت انسانی وجود دارد. در نتیجه، یک شخص ممکن است پذیرنده‌های متفاوتی را نسبت به فرد دیگر بارز کند. غالباً گروه‌هایی از اللهای KIR با همدیگر از یکی از والدین به ارث می‌رسد. این گروه‌های ژن همراه با هم، هاپلوتیپ‌های KIR نامیده می‌شوند. دو هاپلوتیپ اصلی KIR و برخی انواع نادرتر وجود دارد. هاپلوتیپ‌ها در تعداد پذیرنده‌هایی که کد می‌کنند، متفاوت می‌باشند و برخی دارای پذیرنده‌های فعال‌سازی بیشتر یا کمتر در مقایسه با بقیه هستند. برخی هاپلوتیپ‌ها با افزایش استعداد به برخی اختلالات از جمله سقط خودبه‌خودی و یک نوع التهاب چشم به نام uveitis همراه می‌باشند.

سایتوکاین‌ها می‌توانند پاسخ‌های عملکردی سلول‌های NK را افزایش دهند. سایتوکاین‌های اصلی سیستم ایمنی ذاتی که عملکرد NK را تحریک می‌نمایند IL-12، IL-15، IL-18 و اینترفرون‌های نوع I می‌باشند (که بعداً شرح داده خواهند شد). هر کدام از این سایتوکاین‌ها فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های NK را افزایش می‌دهند و ترشح IFN-γ توسط سلول‌های NK را مستقل از پذیرنده‌های فعال‌سازی تحریک می‌کنند. علاوه بر این، IL-15 فاکتور رشد مهم برای سلول‌های NK می‌باشد.

لنفوسیت‌های B و T با پذیرندهٔ آنتی‌ژنی دارای تنوع محدود

برخلاف سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی که تاکنون در مورد آنها بحث کردیم، اغلب لنفوسیت‌های B و T از سیستم ایمنی آداپتیو از پذیرنده‌های بسیار متنوع جهت شناسایی تنوع

بسیار زیادی از آنتی‌ژن‌های مختلف استفاده می‌کنند. به هر حال، جمعیت‌های کوچک خاصی از لنفوسیت‌ها پذیرنده‌های آنتی‌ژنی بارز می‌کنند که از لحاظ ساختاری مشابه پذیرنده‌های سلول‌های T و B می‌باشند اما این پذیرنده‌ها تنوع بسیار کمی دارند. این زیررده‌های سلول T و B ساختارهای بارز شده توسط تعداد زیادی گونه‌های میکروبی متفاوت یا رایج که بدن با آن برخورد دارد را شناسایی می‌نمایند. زیررده‌های سلول T با تنوع محدود پذیرندهٔ آنتی‌ژنی شامل سلول‌های T کشندهٔ طبیعی نامتغیر (iNKT)، سلول‌های $T\gamma\delta$، سلول‌های T نامتغیر مرتبط به مخاط (MAIT) و سلول‌های T داخل اپی‌تلیال دارای TCR های $\alpha\beta$ (که پیشتر اشاره شد) می‌باشند. زیررده‌های سلول B که آنتی‌بادی‌هایی با مجموعه محدودی از ویژگی‌ها را تولید می‌نمایند شامل سلول‌های B-1 و سلول‌های B ناحیهٔ حاشیه‌ای می‌باشند. اگرچه این سلول‌های T و B اعمال مشابهی با سلول‌های متناظرشان که دارای تنوع کلونال بیشتری هستند، انجام می‌دهند، اما به علت ماهیت ویژگی‌های آنها، در دستهٔ خاصی از لنفوسیت‌ها قرار می‌گیرند که بسیار شبیه سلول‌های ایمنی ذاتی در مقایسه با سلول‌های ایمنی آداپتیو می‌باشند. این زیررده‌های خاص سلول T و B به ترتیب در فصول ۱۰ و ۱۲ شرح داده خواهند شد.

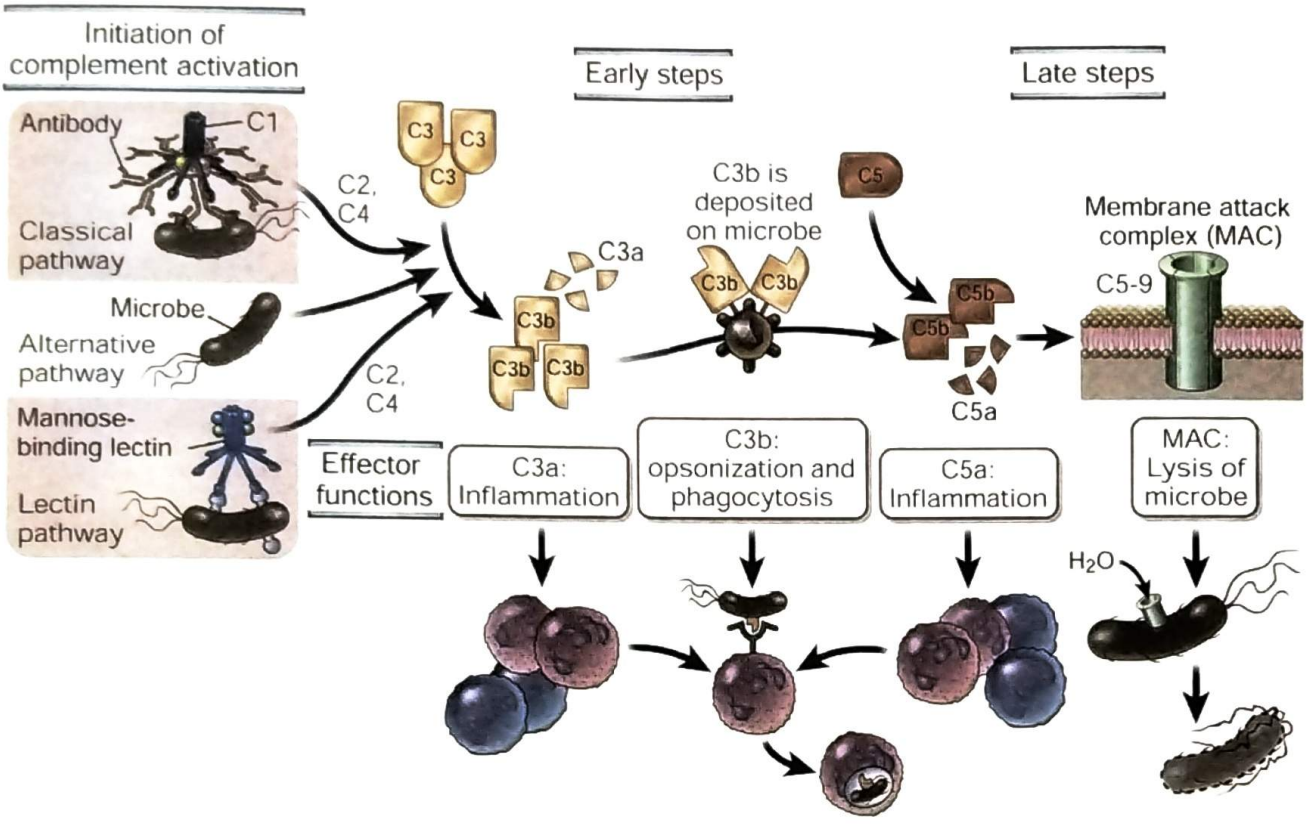
ماست‌سل‌ها

ماست‌سل‌ها سلول‌های نگهبانی هستند که در پوست و اپی‌تلیوم مخاطی و بافت‌های همبندی حضور دارند و به سرعت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و واسطه‌های لیپیدی در پاسخ به عفونت‌ها یا سایر محرک‌ها ترشح می‌نمایند. ماست‌سل‌ها را در فصل ۲ معرفی کردیم. این مطلب را یادآوری می‌کنیم که این سلول‌ها دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی فراوانی حاوی واسطه‌های التهابی متنوع می‌باشند که در زمان فعال‌شدن این سلول‌ها توسط فرآورده‌های میکروبی یا مکانیسم وابسته به آنتی‌بادی خاصی، آزاد می‌شوند. محتویات گرانولی شامل آمین‌های وازواکتیو (مانند هیستامین) می‌باشد که باعث گشادی عروق و افزایش نفوذپذیری آن می‌شود؛ همچنین این گرانول‌ها دارای آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند که می‌توانند باکتری‌ها را از بین ببرند یا سموم میکروبی را غیرفعال نمایند. ماست‌سل‌ها همچنین واسطه‌های لیپیدی (مانند لکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها) و سایتوکاین‌ها (مانند TNF) را سنتز و ترشح می‌نمایند. به دلیل اینکه ماست‌سل‌ها معمولاً مجاور عروق خونی قرار دارند (شکل ۱-۲، B را مشاهده نمائید)، محتویات گرانولی آزاد شده آنها به سرعت تغییراتی را در عروق خونی القاء می‌نمایند که سبب ایجاد التهاب حاد می‌شوند. ماست‌سل‌ها TLR ها را بارز می‌کنند و لیگاندهای TLR می‌توانند دگرانوله‌شدن ماست‌سل را القاء نمایند. موش‌های فاقد ماست‌سل در کنترل عفونت‌های باکتریایی، احتمالاً به دلیل نقص در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، دچار اشکال می‌باشند. فرآورده‌های ماست‌سل همچنین دفاع علیه کرم‌ها را ایجاد می‌کنند و مسئول علائم بیماری‌های آلرژیک هستند. نقش ماست‌سل‌ها را در رابطه با بیماری‌های آلرژیک با جزئیات بیشتر در فصل ۲۰ شرح خواهیم داد.

مولکول‌های اجرایی محلول ایمنی ذاتی

چندین نوع مولکول مختلف که میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند و پاسخ‌های ذاتی را ایجاد می‌نمایند، در شکل محلول در خون و مایعات خارج سلولی حضور دارند. این مولکول‌ها دفاع اولیه علیه پاتوژن‌هایی را که در برخی قسمت‌های چرخهٔ سلولی خود، خارج سلول‌های میزبان هستند، فراهم می‌کنند. مولکول‌های اجرائی محلول در دو مسیر اصلی فعالیت می‌کنند:

- از طریق اتصال به میکروب‌ها، به عنوان **اپسونین‌ها** عمل می‌نمایند و توانایی ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها را جهت فاگوسیتوز میکروب‌ها افزایش می‌دهند. افزایش فاگوسیتوز به این دلیل است که سلول‌های فاگوسیتیک پذیرنده‌های غشائی ویژه‌ای برای اپسونین‌ها بارز می‌نمایند و این پذیرنده‌ها می‌توانند به طور مؤثری به درون بردن کمپلکس اپسونین و میکروب‌های متصل شده و تخریب بعدی میکروب‌های بلعیده شده را میانجی‌گری کنند.
- واسطه‌های محلول ایمنی ذاتی پس از اتصال به میکروب‌ها پاسخ‌های التهابی را افزایش می‌دهند که باعث آوردن فاگوسیت‌های بیشتری به جایگاه‌های عفونت می‌شوند. آنها ممکن است به طور مستقیم نیز باعث کشتن میکروب‌ها شوند.



شکل ۱۲-۴. مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان. سیستم کمپلمان از سه مسیر مختلف فعال می‌شود که همهٔ آنها منجر به تولید C3a می‌شوند که التهاب، و C3b را تحریک می‌کند (مراحل اولیه). C3b مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان را آغاز می‌کند و باعث تولید پپتیدهایی می‌شود که التهاب را تحریک می‌کنند (C5a) و نیز سبب پلی‌مریزه‌شدن C9 می‌شود که کمپلکس حمله به غشاء را به‌وجود می‌آورد (مراحل نهایی [Late]). فعال‌شدن، اعمال و تنظیم سیستم کمپلمان با جزئیات بیشتر در فصل ۱۳ شرح داده می‌شوند.

مولکول‌های اجرائی محلول گاهی اوقات شاخه هومورال ایمنی ذاتی نامیده می‌شوند، که مشابه شاخه هومورال ایمنی آداپتیو با واسطه آنتی‌بادی‌ها می‌باشد. اجزای اصلی سیستم ایمنی ذاتی هومورال، سیستم کمپلمان، کلکتین‌ها، پنتراکسین‌ها و فیکولین‌ها هستند که بعداً شرح داده خواهند شد.

سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان متشکل از چندین پروتئین پلاسمایی است که با یکدیگر همکاری می‌نمایند تا باعث اپسونیزه‌شدن میکروب‌ها، القای فراخوانی فاگوسیت‌ها به جایگاه عفونت و در برخی موارد کشتن مستقیم میکروب‌ها شوند (شکل ۱۲-۴). فعال‌شدن کمپلمان شامل آبشارهای پروتئولیتیک می‌باشد که در آنها یک پروتئین غیرفعال به نام زیموژن دچار تغییر می‌شود تا به یک پروتئاز فعال تبدیل شود که این پروتئاز، پروتئین بعدی کمپلمان در آبشار را می‌شکند و در نتیجه فعالیت پروتئولیتیک آن را القاء می‌نماید. آبشارهای آنزیماتیک باعث افزایش وسیع مقدار فرآورده‌های پروتئولیتیک تولید شده در هر مرحله می‌شود. این فرآورده‌ها اعمال اجرایی سیستم کمپلمان را انجام می‌دهند.

اولین مرحله در فعال‌شدن سیستم کمپلمان شناسایی مولکول‌های موجود روی سطوح میکروبی و نه سلول‌های میزبان است، که به سه روش رخ می‌دهد و هر کدام یک مسیر مجزا از فعال‌شدن کمپلمان می‌باشد.

- مسیری که ابتدا کشف شده است و به همین دلیل **مسیر کلاسیک** نامیده می‌شود، از یک پروتئین پلاسمایی به

نام C1q جهت شناسایی آنتی‌بادی‌های متصل به سطح میکروب یا سایر ساختارها استفاده می‌نماید. زمانی که C1q به قسمت Fc آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شود، دو سرین پروتئاز همراه به نام‌های C1r و C1s فعال می‌شوند و یک آبشار پروتئولیتیک با دخالت سایر پروتئین‌های کمپلمان را آغاز می‌نمایند. مسیر کلاسیک یکی از مکانیسم‌های اجرایی اصلی بازوی هومورال پاسخ‌های ایمنی آداپتیو می‌باشد (فصل ۱۳ را مشاهده نمایید). پروتئین‌های محلول سیستم ایمنی ذاتی به نام پنتراکسین‌ها که بعداً شرح داده می‌شوند، می‌توانند به C1q متصل شوند و مسیر کلاسیک را آغاز نمایند.

- **مسیر آلترناتیو** بعداً کشف شد ولی از نظر فیلوژنی قدیمی‌تر از مسیر کلاسیک می‌باشد؛ این مسیر زمانی که یک پروتئین کمپلمان به نام C3 به طور مستقیم ساختارهای سطحی میکروبی خاصی همچون LPS باکتریایی را شناسایی می‌کنند، فعال می‌شود. C3 همچنین به صورت ذاتی در خون و مایعات خارج عروقی به مقدار اندک فعال می‌شود و به سطوح سلولی متصل می‌گردد، اما سپس توسط مولکول‌های تنظیمی حاضر بر روی سلول‌های پستانداران مهار می‌شود. به دلیل این که میکروب‌ها فاقد این پروتئین‌های تنظیمی می‌باشند، فعال‌شدن خودبه‌خودی می‌تواند بر روی سطوح میکروبی تقویت شود. بنابراین این مسیر می‌تواند سلول خودی طبیعی را از میکروب‌های بیگانه براساس حضور یا غیاب پروتئین‌های تنظیمی افتراق دهد.
- **مسیر لکتین** توسط یک پروتئین پلاسمایی به نام لکتین متصل شونده به مانوز (MBL، mannose-binding lectin) آغاز می‌شود؛ MBL واحدهای مانوز انتهایی بر روی گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای میکروبی را مشابه پذیرندهٔ مانوز روی غشاءهای فاگوسیتی که پیشتر شرح داده شد، شناسایی می‌نمایند. MBL عضوی از خانواده کلکتین (بعداً شرح داده می‌شود) است که دارای یک ساختار هگزامری مشابه جزء C1q سیستم کمپلمان می‌باشد. پس از اتصال MBL به میکروب‌ها، دو زیموژن به نام‌های MASP1 (mannan-binding lectin- associated serine protease یا mannose- associatd serine protease 1) و MASP2 با اعمال مشابه C1r و C1s، با MBL همراه می‌شوند و مراحل پروتئولیتیک پائین دست مشابه با مسیر کلاسیک را فعال می‌نمایند.

شناسایی میکروب‌ها توسط هر یک از سه مسیر کمپلمان باعث فراخوانی و تجمع پی در پی پروتئین‌های کمپلمان به کمپلکس‌های پروتئاز می‌شود (شکل ۱۲-۴ را نگاه کنید). یکی از این کمپلکس‌ها مبدل C3 (C3 convertase) نامیده می‌شود که پروتئین مرکزی سیستم کمپلمان، **C3**، را می‌شکند و C3a و C3b تولید می‌کند. قطعهٔ بزرگتر، C3b، به طور کووالان به سطح میکروبی، مکانی که مسیر کمپلمان فعال شده است، متصل می‌شود، فعالیت آنزیماتیک پی در پی پروتئین‌های کمپلمان یک عملکرد تقویتی شگرف را فراهم می‌کند که میلیون‌ها ملکول C3b می‌توانند در عرض ۲ تا ۳ دقیقه بر روی سطح یک میکروب قرار بگیرند! C3b به عنوان یک اپسونین عمل می‌کند تا فاگوسیتوز میکروب‌ها را تحریک نماید. قطعه کوچکتر، C3a، آزاد می‌شود و التهاب را از طریق عمل‌کردن به عنوان یک مادهٔ جاذب برای نوتروفیل‌ها، القای دگرانوله‌شدن ماست‌سل، و افزایش مستقیم نفوذپذیری عروقی را تحریک می‌کند به طوری که پروتئین‌های پلاسمایی و مایعات به سمت جایگاه‌های عفونت نشت پیدا می‌کنند. C3b به سایر پروتئین‌های کمپلمان متصل می‌شود تا یک پروتئاز به نام **مبدل C5** (C5 convertase) را تشکیل دهد که C5 را می‌شکند و یک پپتید ترشحی (C5a) و یک قطعه بزرگتر (C5b) را که متصل به غشاءهای سلولی میکروبی باقی می‌ماند، تولید کند. C5a اثرات پیش‌التهابی مشابه با C3a اعمال می‌کند و قدرتمندتر است. C5b تشکیل یک کمپلکس متشکل از پروتئین‌های کمپلمان C6، C7، C8 و C9 را آغاز می‌کند که درون یک سوراخ غشایی تجمع می‌یابند که **کمپلکس حمله به غشاء** (MAC; membrane attack complex) نامیده می‌شود و باعث لیز سلول‌ها در محلی می‌شوند که کمپلمان فعال شده است.

سیستم کمپلمان، فعال شده از طریق مسیرهای آلترناتیو و لکتین، یک جزء ضروری از ایمنی ذاتی است و بیمارانی با نقایصی در C3 به شدت نسبت به عفونت‌های باکتریایی عود کننده و اغلب کشنده حساس می‌شوند. نقایص ژنتیکی در

تشکیل MAC (فرآورده نهایی مسیر کلاسیک) باعث افزایش حساسیت به تنها تعداد محدودی از میکروب‌ها به خصوص باکتری *نیسریا* می‌گردد، این باکتری به علت دارا بودن دیوارهٔ سلولی نازک به عمل لیز MAC حساس می‌باشد. سیستم کمپلمان در آسیب سلولی و بافتی در بسیاری از بیماری‌های التهابی و خودایمن نیز شرکت دارد. سیستم کمپلمان با جزئیات بیشتر در فصل ۱۳ شرح داده خواهد شد.

پنتراکسین‌ها

پروتئین‌های پلاسمایی مختلفی که ساختارهای میکروبی را شناسایی کرده و در ایمنی ذاتی شرکت می‌کنند، متعلق به خانواده پنتراکسین (pentraxin) هستند که از نظر فیلوژنی، یک گروه قدیمی از پروتئین‌های پنتامریک مشابه از نظر ساختاری می‌باشند. اعضاء بارز این خانواده شامل پنتراکسین‌های کوتاه، پروتئین واکنشگر ـ C [C-reactive protein (CRP)] و سرم آمیلوئید P P (serum amyloid P [SAP]) و پنتراکسین طویل PTX3 می‌باشند. هر دو پروتئین CRP و SAP به چندین گونه مختلف باکتری‌ها و قارچ‌ها متصل می‌شوند. لیگاندهای مولکولی شناسایی شونده توسط CRP و SAP به ترتیب شامل فسفوریل کولین و فسفاتیدیل اتانول آمین می‌باشند که روی غشاءهای باکتریایی حضور دارند و در سلول‌های آپوپتوتیک، در معرض قرار می‌گیرند. CRP، SAP و PTX3 همگی کمپلمان را از طریق اتصال به C1q و آغاز مسیر کلاسیک فعال می‌نمایند.

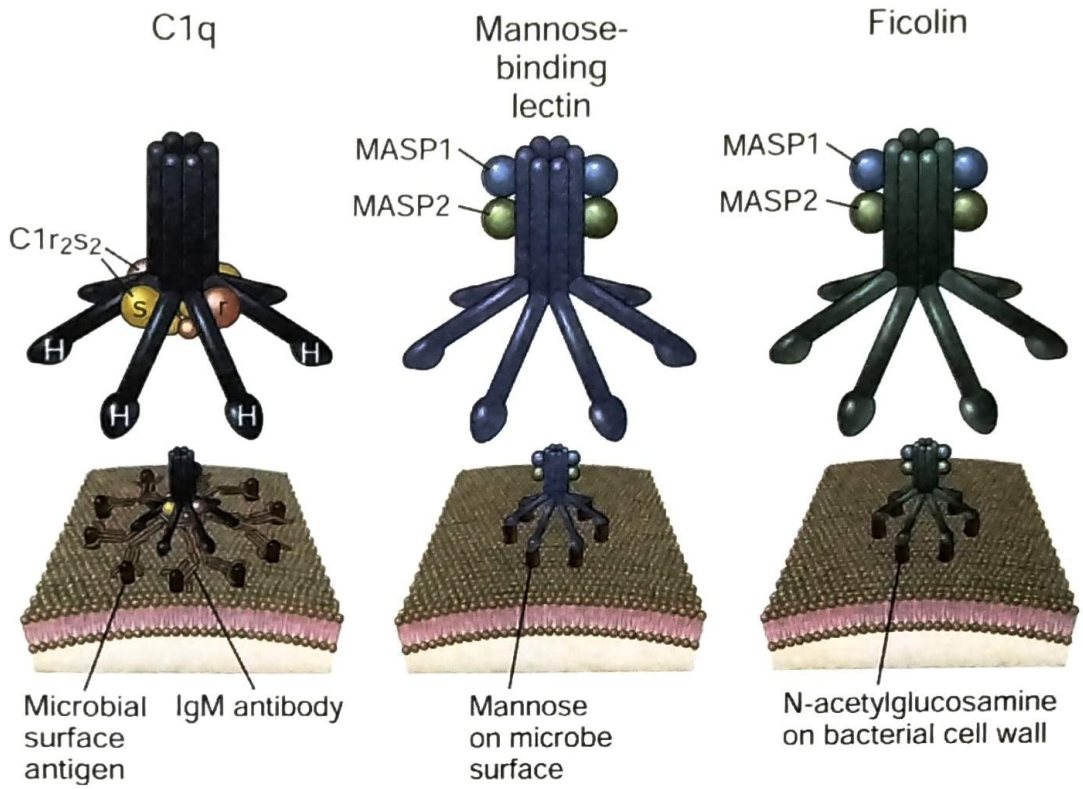
غلظت پلاسمایی CRP در افراد سالم، بسیار پایین است اما می‌تواند تا ۱۰۰۰ برابر در طی عفونت‌ها و در پاسخ به سایر محرک‌های التهابی افزایش یابد. میزان افزایش یافته CRP، نتیجه افزایش سنتز آنها توسط کبد می‌باشد که به وسیله سایتوکاین‌های IL-6، IL-1 و TNF تولید شده توسط فاگوسیت‌ها و DCها، به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌ها یا آسیب القا می‌گردد. سنتز کبدی و سطوح پلاسمایی بسیاری از سایر پروتئین‌ها نظیر SAP و دیگر پروتئین‌ها که به پنتراکسین‌ها مرتبط نیستند نیز در پاسخ به IL-1، IL-6 و TNF افزایش می‌یابند. همه این پروتئین‌های پلاسمایی را **پروتئین‌های فاز ـ حاد** (acute-phase proteins) می‌نامند چون در خون در طی واکنش‌های التهابی حاد افزایش می‌یابند و افزایش تولید آنها بخشی از **پاسخ فاز حاد** به عفونت و محرک‌های دیگر می‌باشد.

PTX3 توسط انواع سلولی متعددی از جمله سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به لیگاندهای TLR و سایتوکاین‌های التهابی همچون TNF تولید می‌شود، و ممکن است به عنوان یک واکنشگر فاز حاد در نظر گرفته شود. PTX3 همچنین در گرانول‌های نوتروفیل ذخیره می‌شود و در زمان مرگ نوتروفیل‌ها آزاد می‌شود. PTX3 مولکول‌های مختلف روی قارچ‌ها، باکتری‌های خاص، ویروس‌ها و همچنین سلول‌های آپوپتوتیک را شناسایی کرده و مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال می‌کند. مطالعات موش‌های حذف ژن شده نشان داد که PTX3 باعث حفاظت در برابر بعضی میکروب‌ها نظیر قارچ *آسپرژیلوس فومیگاتوس* (Aspergillus fumigatus) و ویروس آنفلوانزا می‌گردد.

کلکتین‌ها و فیکولین‌ها

کلکتین‌ها (collectins) یک خانواده از پروتئین‌های تریمری یا هگزامری هستند که هر زیرواحد حاوی یک دم شبه ـ کلاژن است که از طریق یک ناحیه گردنی به سر لکتین وابسته به کلسیم (C-type) متصل می‌شود. سه عضو از این خانواده به عنوان مولکول‌های اجرائی محلول در سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کنند؛ این سه مورد شامل MBL و پروتئین‌های سورفاکتانت ریوی SP-A و SP-D می‌باشند.

لکتین متصل شونده به مانوز (MBL) که یک پذیرنده محلول شناساگر الگو می‌باشد و به کربوهیدرات‌های حاوی مانوز و فوکوز انتهایی متصل می‌شود؛ قبلاً در رابطه با مسیر لکتین فعال‌شدن کمپلمان شرح داده شد (شکل ۱۳-۴). MBL می‌تواند به عنوان یک اپسونین از طریق اتصال به میکروب‌ها و افزایش فاگوسیتوز آنها عمل نماید. یادآوری می‌کنیم که اپسونین‌ها به طور همزمان به میکروب‌ها و یک پذیرندهٔ سطحی روی غشاءهای فاگوسیتی متصل می‌شوند؛ در مورد MBL، پذیرندهٔ سطحی، پذیرندهٔ C1q نامیده می‌شود زیرا می‌تواند به C1q نیز متصل شود. این پذیرنده به درون کشیدن میکروب‌های اپسونیزه شده توسط MBL را میانجی‌گری می‌کند. ژن کدکننده MBL، پلی‌مورفیک است و آلل‌های ویژه‌ای از آن با تشکیل هگزامر معیوب و مقدار خونی کاهش یافته، همراه هستند. میزان پایین MBL، منجر به



شکل ۱۳-۴. C1، لکتین متصل شونده به مانوز و فیکولین. این سه پروتئین هگزامر همولوگ، می‌توانند فعال شدن کمپلمان را در پی اتصال به لیگاندهایشان بر روی سطوح سلولی آغاز نمایند. سرهای کروی شبه لکتین نوع C در انتهای ساقه‌های شبه کلاژن در پروتئین‌های C1q و لکتین متصل شونده به مانوز به ترتیب به نواحی IgM Fc یا مانوز بر روی سطح میکروب‌ها متصل می‌شود. سرهای کروی شبه فیبرینوژن بر روی فیکولین به N-استیل گلوکز آمین بر روی سطح میکروب‌ها متصل می‌شود. این اتصال‌ها باعث تغییر شکل فضایی می‌شود که فعالیت سرین پروتئاز C1r و C1s همراه با C1q یا MASP1 (mannose-associated serine protease 1) و MASP2 همراه با لکتین متصل شونده به مانوز و فیکولین را فعال می‌نماید.

افزایش حساسیت به طیفی از عفونت‌ها به ویژه در افرادی که سایر نقص‌های ایمنی را دارند، می‌گردد.

سورفاکتانت پروتئین A (SP-A) و سورفاکتانت پروتئین D (SP-D) کلکتین‌هایی هستند که خصوصیات چربی‌دوست (لیپوفیلیک) مشترک با سایر سورفاکتانت‌ها دارند. سورفاکتانت‌ها در آلوئول‌های ریه یافت می‌شوند و عملکردهای اصلی آنها، حفظ توانایی باز شدن ریه‌ها با نفس کشیدن، به وسیلهٔ کاهش کشش سطحی مایع آلوئولی و همچنین به عنوان واسطه‌های پاسخ‌های ایمنی ذاتی در ریه می‌باشند. آنها به انواعی از میکروارگانیسم‌ها متصل می‌شوند و به عنوان اپسونین عمل می‌کنند و بلع آنها را توسط ماکروفاژهای آلوئولی، تسهیل می‌نمایند. SP-A و SP-D می‌توانند مستقیماً رشد باکتری را مهار کنند و نیز ماکروفاژها را فعال نمایند. موش‌های فاقد SP-A و SP-D در مقاومت به طیفی از عفونت‌های ریوی نقص دارند.

فیکولین‌ها (Ficolins) پروتئین‌های پلاسمایی هستند که از نظر ساختاری مشابه کلکتین‌ها می‌باشند. فیکولین‌ها دارای یک دومین مشابه کلاژن هستند اما به جای دومین لکتین نوع C، یک دومین شناسایی‌کنندهٔ کربوهیدرات از نوع فیبرینوژن (fibrinogen type) دارند (شکل ۱۳-۴ را نگاه کنید). نشان داده شده است که فیکولین‌ها به انواع مختلف باکتری‌ها متصل شده، آنها را اپسونیزه کرده و کمپلمان را از مسیری مشابه مسیر MBL فعال می‌کنند. لیگاندهای فیکولین‌ها، شامل N استیل گلوکزآمین و جزء اسید لیپوتیکوئیک دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت می‌باشند.

هم اکنون که ما در رابطه با خصوصیات عمومی و اجزای مختلف سیستم ایمنی ذاتی از جمله سلول‌ها، پذیرنده‌های سلولی شناساگر پاتوژن و مولکول‌های اجرایی محلول بحث کردیم، می‌توانیم چگونگی عملکرد این اجزای مختلف جهت محافظت در برابر پاتوژن‌ها را بررسی نماییم. سه مکانیسم

اصلی که از طریق آنها سیستم ایمنی ذاتی در برابر عفونت‌ها محافظت ایجاد می‌نماید، شامل القای التهاب، القای دفاع ضدویروسی و تحریک ایمنی آداپتیو می‌باشد.

پاسخ التهابی

راه اصلی که از طریق آن سیستم ایمنی ذاتی با عفونت‌ها و آسیب بافتی برخورد می‌نماید، تحریک التهاب حاد است که شامل تجمع لکوسیت‌ها، پروتئین‌های پلاسمایی و مایع مشتق از خون در جایگاه بافتی خارج عروقی در محل عفونت یا آسیب می‌باشد (شکل ۱۴-۴). لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسما، که برای دفاع ذاتی علیه میکروب‌ها ضروری هستند، در حالت طبیعی در خون گردش می‌نمایند و می‌بایست به جایگاه‌های خارج عروقی عفونت و آسیب، مکانی که آنها اعمال اجرائی متعددی انجام می‌دهند، فراخوانده شوند تا میکروب‌ها را از بین ببرند و ترمیم آسیب بافتی را آغاز نمایند. پاسخ‌های التهابی حاد با شناسایی PAMPهای میکروبی یا DAMPها از سلول‌های آسیب دیده میزبان توسط سلول‌های نگهبان بافتی، عمدتاً ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، و ماست‌سل‌ها آغاز می‌شوند. این سلول‌های نگهبان با ترشح واسطه‌هایی که بر روی عروق خونی کوچک عمل می‌کنند پاسخ می‌دهند، به طوری که جریان خون، انتقال پروتئین‌های پلاسمایی، و مهاجرت لکوسیت‌ها را به بافت‌ها افزایش می‌دهد. توصیف جزئیات واسطه‌های متعدد و تظاهرات پاتولوژیک التهاب در کتب پاتولوژی یافت می‌شوند. ما بحث خود را بر روی جنبه‌های خاصی از روند التهاب که دارای ارتباط وسیع با هر دو ایمنی ذاتی و آداپتیو و بیماری‌های التهابی با واسطه ایمنی است، متمرکز خواهیم کرد. این بحث با توصیفی از سایتوکاین‌های مهم در پاسخ‌های التهابی ایمنی ذاتی آغاز می‌شود.

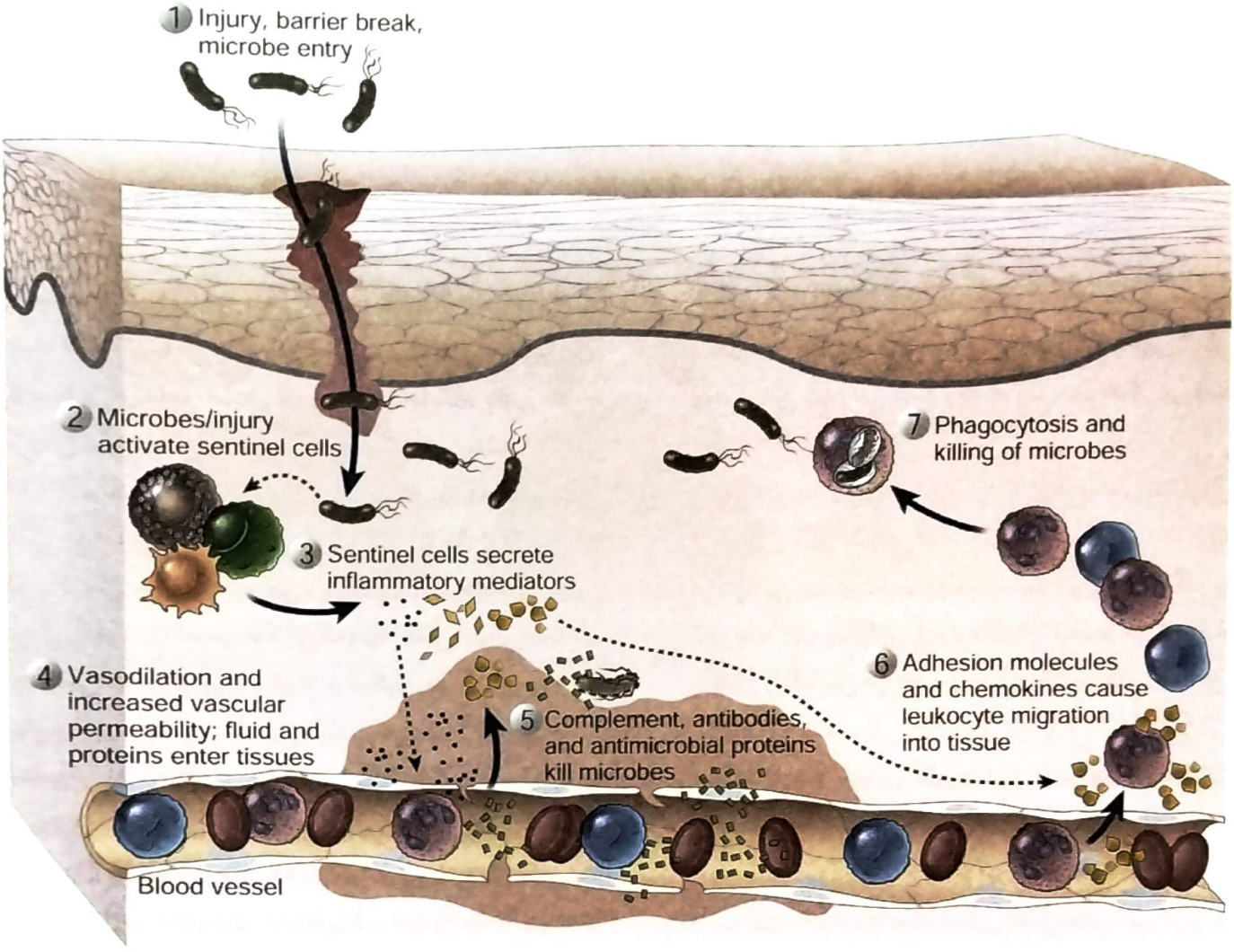
سایتوکاین‌های پیش التهابی اصلی ایمنی ذاتی

یکی از اولین پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی به عفونت و آسیب بافتی، ترشح سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های بافتی است که برای پاسخ التهابی حاد ضروری می‌باشد. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی ویژگی‌ها و عملکردهای عمومی مهمی دارند (جدول ۵-۴).

- این سایتوکاین‌ها عمدتاً توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بافتی تولید می‌شوند. اگرچه انواع سلول‌های دیگر از جمله ماست‌سل‌ها، سلول‌های اندوتلیال و برخی سلول‌های اپی‌تلیال نیز می‌توانند آنها را تولید نمایند.
- بیشتر این سایتوکاین‌ها بر سلول‌های نزدیک به منشأ خود عمل می‌کنند (عملکرد پاراکراین). در برخی عفونت‌های شدید، ممکن است مقدار کافی سایتوکاین‌ها تولید شده که مقادیر قابل توجهی از آن وارد گردش خون می‌شوند و در فواصل دور عمل می‌کنند (عملکرد اندوکراین).
- سایتوکاین‌های مختلف عملکردهای همپوشان مشابهی دارند یا از نظر عملکردی منحصر به فرد هستند. یک سایتوکاین ممکن است تولید سایتوکاین‌های دیگر را تحریک کند، بنابراین آبشارهایی را تنظیم می‌کند که واکنش را افزایش می‌دهند یا اینکه واکنش‌های جدیدی را القاء می‌کنند.
- سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی چندین نقش به عهده دارند: از جمله التهاب، مهار همانندسازی ویروسی، افزایش پاسخ‌های سلول T و محدود کردن پاسخ‌های ایمنی ذاتی. این عملکردها بعداً در این فصل بحث می‌شوند.
- بسیاری از سایتوکاین‌ها که توسط سلول‌های ایمنی ذاتی ترشح می‌شوند، مانند TNF، IL-17، IL-5 و IFNγ، به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T نیز در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو ترشح می‌شوند.
- سه عدد از مهم‌ترین سایتوکاین‌های التهابی سیستم ایمنی ذاتی TNF، IL-1 (که قبلاً چندین بار به آن اشاره شد) و IL-6 می‌باشند. ما خصوصیات اصلی این سایتوکاین‌ها را با تمرکز بیشتر روی TNF و IL-1، قبل از توصیف نقش آنها در التهاب حاد، شرح خواهیم داد.

فاکتور نکروزدهندهٔ تومور (Tumor necorsis factor)

TNF میانجی پاسخ التهابی حاد در برابر باکتری‌ها و سایر میکروب‌های عفونی است. نام این سایتوکاین، برگرفته از شناسایی اولیه آن به عنوان یک ماده (فاکتور) سرمی بود که باعث نکروز تومورها می‌شد؛ هم‌اکنون مشخص شده است که این نکروز در نتیجه التهاب و ترومبوز عروق



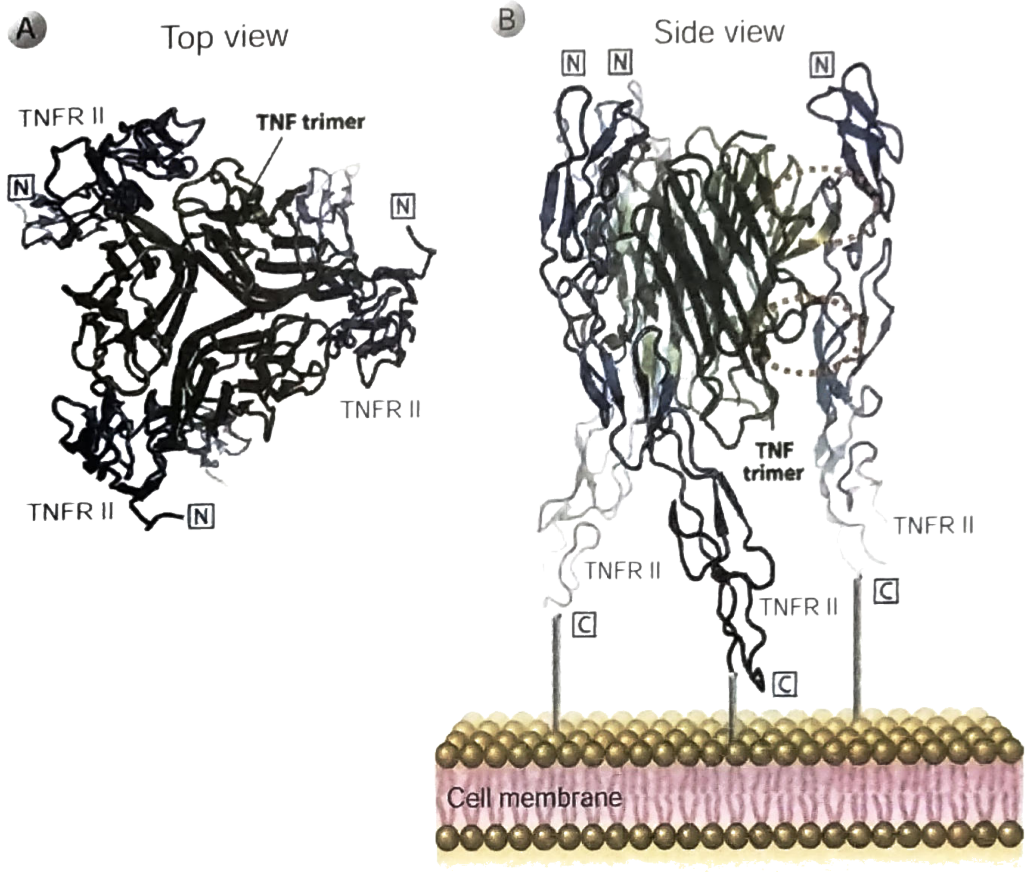
شکل ۱۴-۴. پاسخ التهابی حاد. پاسخ‌های التهابی حاد زمانی آغاز می‌شوند که میکروب‌ها از سدهای اپی‌تلیال تجاوز کنند و یا هنگامی که بافت دچار آسیب شود (۱)، و سپس الگوهای مولکولی همراه پاتوژن (PAMP) و الگوهای مولکولی همراه آسیب (DAMP) سلول‌های نگهبان را مانند ماکروفاژها، سلول‌های دندرتیک، ماست‌سل‌ها فعال می‌کنند (۲)، تا سایتوکاین‌ها و واسطه‌های دیگر را ترشح کنند (۳). برخی از این واسطه‌ها (مانند هیستامین، پروستاگلندین‌ها) نفوذپذیری مویرگ‌ها را افزایش داده (۴)، و منجر به ورود پروتئین‌های پلاسمایی (مانند پروتئین‌های کمپلمان) به بافت‌ها می‌شوند (۵)، و سایرین (مانند اینترلوکین- ۱، فاکتور نکروز دهنده تومور [TNF] باعث افزایش بروز ملکول‌های چسبان اندوتلیال و کموکاین‌ها می‌گردد که منجر به جابجایی لکوسیت‌ها از وریدچه‌های پس‌مویرگی به داخل بافت‌ها می‌شود (۶)، که در آنجا لکوسیت‌ها میکروب‌ها را تخریب کرده، سلول‌های آسیب دیده را پاکسازی می‌کنند (۷)، و التهاب و ترمیم را افزایش می‌دهند.

خونی تومور می‌باشد. TNF همچنین TNF-α نامیده می‌شود تا از مولکول کاملاً وابسته به آن یعنی TNF-β که لنفوتوکسین نیز نامیده می‌شود، قابل تشخیص باشد. TNF عمدتاً توسط ماکروفاژها و همچنین توسط انواع دیگر سلول‌ها از جمله DCها و ماست‌سل‌ها تولید می‌شود. در ماکروفاژها، TNF به صورت یک پروتئین غشائی غیر گلیکوزیلهٔ نوع II ساخته شده و به صورت هموتریمر ظاهر می‌شود و می‌تواند به یکی از اشکال پذیرندهٔ TNF متصل گردد. شکل غشایی TNF توسط یک متالوپروتئیناز همراه با غشاء بریده و یک قطعه پلی‌پپتیدی آزاد می‌شود؛ سه عدد از این زنجیره‌های پلی‌پپتیدی پلیمریزه می‌شوند تا پروتئین TNF موجود در گردش را به شکل هرم مثلثی به وجود آورند (شکل ۱۵-۴). جایگاه‌های اتصالی پذیرنده در قاعدهٔ هرم قرار گرفته‌اند و امکان اتصال هم زمان سایتوکاین به سه

جدول ۵-۴. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی

سایتوکاین	اندازه	منبع سلولی اصلی	اهداف سلولی و اعمال بیولوژیک اصلی
TNF	۱۷kD هموتریمر ۵۱kD	ماکروفاژها، سلولهای T	سلولهای اندوتلیال: فعال‌کردن (التهاب، انعقاد) نوتروفیلها: فعال‌کردن کبد: ساخت پروتئین‌های فاز حاد هیپوتالاموس: تب عضله، چربی: کاتابولیسم (کاشکسی) بسیاری از انواع سلولها: آپوپتوزیس
IL-1	شکل بالغ ۱۷kD، پیش‌سازهای ۳۳kD	ماکروفاژها، سلولهای اندوتلیال، تعدادی از سلولهای اپی‌تلیال	سلولهای اندوتلیال: فعال‌کردن (التهاب، انعقاد) هیپوتالاموس: تب کبد: ساخت پروتئینهای فاز حاد سلول‌های T: تمایز Th17
کموکاین‌ها (جدول ۲-۳ را ببینید)	۸-۱۰kD	ماکروفاژها، سلولهای اندوتلیال، سلولهای T، فیبروبلاستها، پلاکتها	لکوسیتها: کموتاکسی، فعال‌کردن؛ مهاجرت به درون بافتها
IL-12	هترودایمری از زیرواحدهای ۳۵kD و ۴۰kD	ماکروفاژها، سلولهای دندریتیک	سلولهای T: تمایز به Th1 سلولهای NK و سلولهای T: ساخت IFN-γ، افزایش فعالیت سایتوتوکسیک
اینترفرون‌های نوع I (IFN-α و IFN-β)	IFN-α: ۱۵-۲۱kD IFN-β: ۲۰-۲۵kD	IFN-α: ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید IFN-β: فیبروبلاستها	تمام سلولها: حالت ضد ویروسی، افزایش بروز MHC کلاس I سلولهای NK: فعال‌کردن
IL-10	هومودایمر زیرواحدهای ۳۴-۴۰kD و ۱۸kD	ماکروفاژها، سلولهای T (به طور عمده سلول‌های T تنظیمی)	ماکروفاژها، سلولهای دندریتیک: مهار بروز IL-12، کمک محرک‌ها و مولکولهای MHC کلاس II
IL-6	۱۹-۲۶kD	ماکروفاژها، سلولهای اندوتلیال سلولهای T	کبد: ساخت پروتئینهای فاز حاد سلولهای B: تکثیر سلولهای تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی سلول‌های T: تمایز Th17
IL-15	۱۳kD	ماکروفاژها، سایر سلولها	سلولهای NK: تکثیر سلولهای T: تکثیر (سلولهای $CD8^+$ خاطره)
IL-18	۱۷kD	ماکروفاژها	سلولهای NK و سلولهای T: ساخت IFN-γ
IL-23	هترودایمر از زیرواحد خاص ۱۹kD و زیرواحد ۴۰kD مشترک با IL-12	ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک	سلولهای T: تکامل و حفظ سلول‌های T تولیدکننده IL-17
IL-27	هترودایمر از زیرواحدهای ۲۸kD و ۱۳kD	ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک	سلولهای T: تمایز Th1؛ مهار سلول‌های Th17 سلول‌های NK: سنتز IFNγ

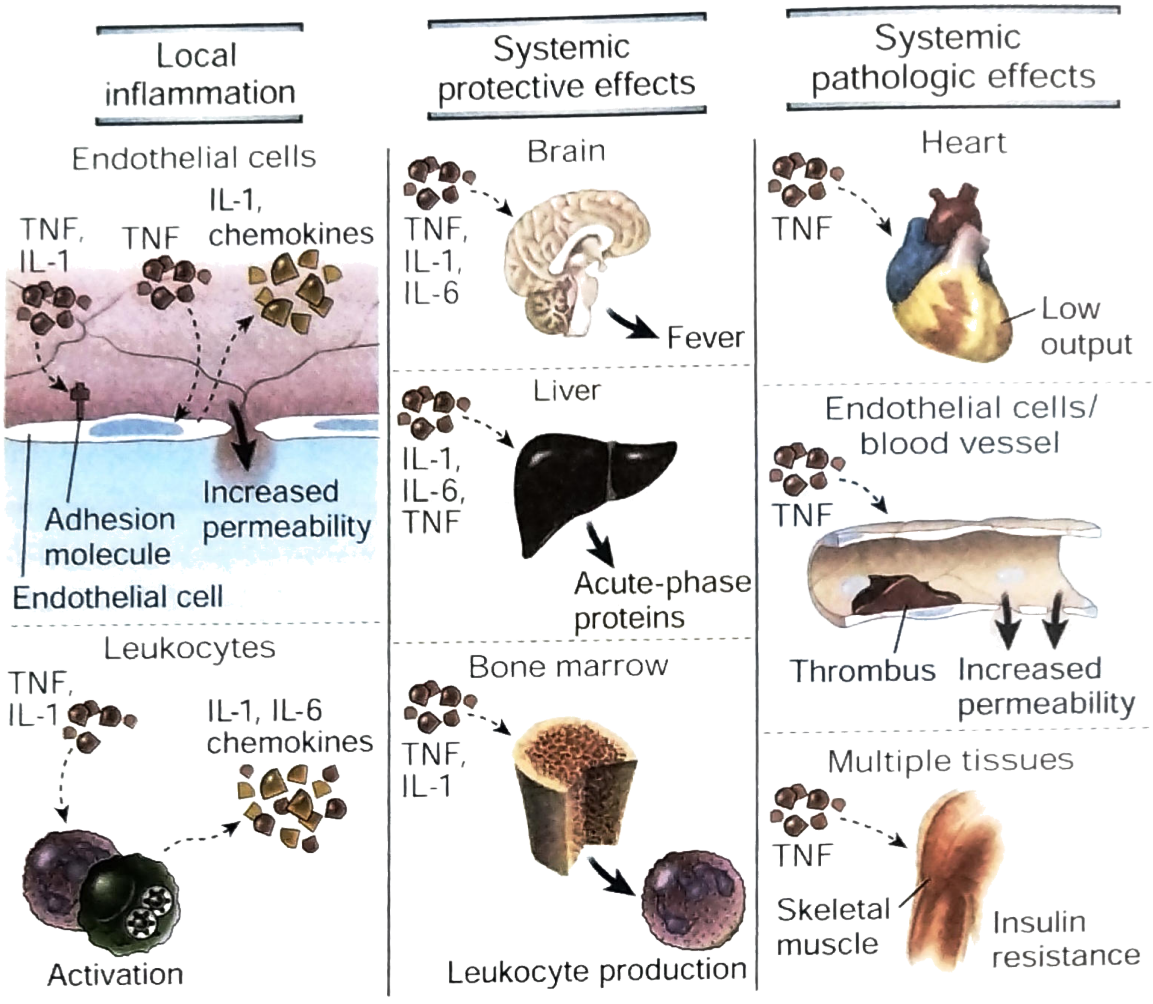
DC، دندریتیک سل؛ MHC، کمپلکس سازگاری نسجی اصلی؛ IFN، اینترفرون؛ IL، اینترلوکین؛ TNF، فاکتور نکروز دهنده تومور (ضمیمه I را نیز مشاهده کنید.)



شکل ۱۵-۴. ساختار پذیرنده TNF به همراه TNF اتصال یافته. ساختار ribbon نمای بالایی (A) و نمای کناری (B) کمپلکس سه نوع پذیرنده TNF نوع ۲ (TNFRII) و یک ملکول TNF ترایمر متصل شده را که به وسیلهٔ کریستالوگرافی اشعه X به دست آمده است، نشان می‌دهد. سه ملکول TNFRII، که با رنگ آبی نشان داده شده، با همدیگر به یک TNF هموترایمر، که با رنگ سبز نشان داده شده، متصل می‌گردد که هر مولکول پذیرنده با دو منومر مختلف TNF در کمپلکس هموترایمر واکنش می‌دهد. تنها نواحی اتصالی یکی از سه مولکول TNFR2 به دو منومر TNF در نمای کناری با بیضی‌های به رنگ نارنجی نشان داده شده است.

مولکول پذیرنده را فراهم می‌کنند. TNF-α عضوی از خانواده بزرگ پروتئین‌های همولوگ به نام ابرخانوادهٔ TNF می‌باشد، همگی آنها ویژگی تشکیل هموترایمرها را دارند (ضمیمه II را مشاهده کنید).

دو نوع پذیرندهٔ مختلف TNF به نام‌های نوع I (TNFRI) و نوع II (TNFRII) وجود دارند. میل پیوندی TNF برای پذیرنده‌های خود، به طور غیرمعمولی به عنوان یک سایتوکاین کم است، به طوری که Kd آن برای اتصال به TNFRI فقط در حدود ۱×۱۰^{-۹}M و برای اتصال به TNFRII تقریباً ۵×۱۰^{-۱۰}M می‌باشد. هر دو پذیرندهٔ TNF بر سطح اغلب انواع سلول‌ها، یافت می‌شوند. پذیرنده‌های TNF از اعضای خانوادهٔ بزرگتری از پروتئین‌ها به نام ابرخانوادهٔ پذیرنده TNF هستند که بسیاری از آنها در ایجاد پاسخ‌های ایمنی و التهابی درگیر می‌باشند. این پذیرنده‌ها، به شکل تریمر، در غشاء پلاسمایی وجود دارند. اتصال لیگاندها به تعدادی از اعضای خانوادهٔ پذیرنده TNF نظیر TNFRI، TNFRII و CD40 باعث فراخوانی پروتئین‌هائی به نام فاکتورهای همراه با پذیرندهٔ TNF (TNF receptor-associated factors [TRAFs]) به دومین‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌ها می‌شود. TRAF ها، فاکتورهای نسخه‌برداری به ویژه NF-κB و AP-1 را فعال می‌نمایند (فصل ۷ را مشاهده کنید). اتصال سایتوکاین به بعضی اعضای خانواده، نظیر TNFRI منجر به فراخوانی یک پروتئین آداپتور می‌شود که کاسپازها را فعال نموده و باعث



شکل ۱۶-۴. اعمال موضعی و سیستمیک سایتوکاین‌ها در التهاب. TNF، IL-1 و IL-6 دارای چندین اثر التهابی موضعی و سیستمیک می‌باشند. TNF و IL-1 بر روی لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال عمل می‌نمایند تا التهاب حاد را القاء کنند و هر دو سایتوکاین بروز IL-6 را در لکوسیت‌ها و انواع دیگر سلول‌ها القاء می‌نمایند. TNF، IL-1 و IL-6 اثرات سیستمیک حفاظتی التهاب از جمله القاء تب، سنتز پروتئین فاز حاد توسط کبد و افزایش تولید لکوسیت‌ها توسط مغز استخوان را میانجی‌گری می‌نمایند. TNF سیستمیک می‌تواند باعث ناهنجاری‌های پاتولوژیک شود که منجر به شوک سپتیک می‌گردد از جمله کاهش عملکرد قلب، ترومبوز، نشت مویرگی و ناهنجاری‌های متابولیک به دلیل مقاومت انسولینی.

آغاز آپوپتوز می‌گردد. بنابراین، اعضای مختلف خانواده پذیرنده TNF، می‌توانند باعث القا بروز ژن یا مرگ سلولی شوند و بعضی از این اعضا، هر دو عمل را انجام می‌دهند.

تولید TNF توسط ماکروفاژها از طریق PAMP ها و DAMP ها تحریک می‌شود. TLR ها، NLR ها، RLR ها و CDSها همگی می‌توانند بروز ژن TNF را تا حدودی از طریق فعال‌کردن فاکتور نسخه‌برداری NF-κB القاء کنند. در نتیجه تعداد زیادی فرآوردهٔ میکروبی متفاوت، می‌توانند تولید TNF را القاء کنند. TNF چندین اثر موضعی و سیستمیک دارد که علت بسیاری از واکنش‌ها در التهاب می‌باشد (شکل ۱۶-۴). TNF یک شرکت کننده اصلی در التهاب در چندین بیماری التهابی انسان می‌باشد، و عوامل ضد TNF درمان اصلی بسیاری از این بیماری‌ها گشته‌اند. مقدار زیادی از این سایتوکاین در طی عفونت با باکتری‌های گرم منفی و مثبت تولید می‌شود. این باکتری‌ها به ترتیب لیگاندهای TLR به نام‌های LPS و لیپوتئیکوئیک اسید را از دیوارهٔ سلولی آزاد می‌نمایند. شوک سپتیک که یک وضعیت تهدیدکنندهٔ حیات در نتیجه عفونت‌های شدید می‌باشد، عمدتاً توسط TNF میانجی‌گری می‌شود. ما شوک سپتیک را بعداً در این فصل شرح خواهیم داد.

اینترلوکین ـ ۱

IL-1 نیز یک میانجی پاسخ التهابی حاد می‌باشد و دارای اعمال زیادی مشابه با TNF است. منبع سلولی اصلی IL-1، نظیر TNF، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای فعال شده می‌باشد. برخلاف TNF، IL-1 به وسیلهٔ بسیاری از انواع سلول‌های دیگر به غیر از ماکروفاژها، نظیر نوتروفیل‌ها، سلول‌های DC، سلول‌های اپی‌تلیال (مانند کراتینوسیت‌ها) و سلول‌های اندوتلیال نیز ساخته می‌شود. دو شکل از IL-1 به نام‌های IL-1α و IL-1β وجود دارند که دارای کمتر از ۳۰٪ شباهت به همدیگر هستند، ولی به پذیرنده‌های سطح سلولی یکسانی متصل می‌شوند و فعالیت‌های بیولوژیکی آنها نیز یکسان است. فرم اصلی ترشحی و فعال از نظر بیولوژی در عفونت‌ها و پاسخ‌های ایمنی دیگر IL-1β می‌باشد.

تولید IL-1 معمولاً نیازمند دو سیگنال متفاوت است؛ یکی از آنها نسخه‌برداری ژن جدید و تولید پلی‌پپتید پیش‌ساز ۳۳کیلودالتونی به نام pro-IL-1β را فعال می‌نماید و دومین سیگنال اینفلامازوم را فعال می‌کند تا پیش‌ساز را به صورت پروتئولیتیک برش دهد و پروتئین بالغ ۱۷کیلودالتونی IL-1β تولید شود (شکل ۶-۴ را مشاهده نمایید). همان طور که پیشتر در این فصل بحث شد، نسخه‌برداری ژن IL-1β توسط مسیرهای سیگنال‌دهی TLR و NLR و RLR که NF-κB را فعال می‌نمایند، القاء می‌شود در حالی که برش pro-IL-1β توسط کاسپاز ۱، که توسط اینفلامازوم فعال شده، میانجی‌گری می‌شود. TNF همچنین می‌تواند فاگوسیت‌ها و سایر سلول‌ها را جهت تولید IL-1 تحریک نماید. این نمونه‌ای از آبشار سایتوکاین‌ها است که دارای اعمال بیولوژیک مشابه هستند. برخلاف اکثر پروتئین‌های ترشح‌شده، دو سایتوکاین IL-1α و IL-1β فاقد توالی‌های سیگنال هیدروفوبیک جهت هدایت پلی‌پپتید تازه ساخته شده به غشاء رتیکولوم اندوپلاسمیک هستند. همان‌طور که پیشتر بحث شد، IL1β می‌تواند از طریق منافذ غشایی تشکیل شده توسط gasdermin D (گاسدرمین D) ترشح شود.

IL-1، از طریق یک پذیرنده غشایی به نام پذیرنده IL-1 نوع I، اعمال بیولوژیک خود را انجام می‌دهد؛ این پذیرنده، بر روی تعداد زیادی از سلول‌ها از جمله سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال و لکوسیت‌ها بارز می‌شود. این پذیرنده، یک پروتئین غشایی اینتگرال است که حاوی یک دومین ایمونوگلبولینی خارج سلولی متصل شونده به لیگاند و یک دومین سیگنال‌دهنده TIR در ناحیه سیتوزولی می‌باشد، که قبلاً در رابطه با TLR ها توصیف شد. وقایع سیگنال‌دهی که به دنبال اتصال IL-1 به پذیرنده IL-1 نوع I، روی می‌دهند، مشابه وقایعی هستند که توسط TLR ها القاء می‌شوند و منجر به فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری NF-κB و AP-1 (activator protein 1) می‌گردند (فصل ۷ را مشاهده نمائید). به نظر می‌رسد دومین پذیرنده IL-1 به نام پذیرندهٔ IL-1 نوع II در فعال‌کردن سیگنال‌دهی پائین‌دست ناتوان می‌باشد و به عنوان پذیرنده تله عمل می‌کند و پاسخ به IL-1 را محدود می‌کند.

اینترلوکین ـ ۶

IL-6 سایتوکاین مهم دیگر در پاسخ‌های التهابی حاد است که دارای هر دو اثرات موضعی و سیستمیک می‌باشد. این سایتوکاین سنتز کبدی انواعی از واسطه‌های التهابی حاد را القاء می‌کند، و تمایز سلول‌های T یاریگر تولیدکننده IL-17 را افزایش می‌دهد. IL-6 توسط فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، DCها، سلول‌های اندوتلیال عروقی، فیبروبلاست‌ها و سایر سلول‌ها در پاسخ به PAMP ها و DAMPها و همچنین در پاسخ به IL-1 و TNF ساخته می‌شود. IL-6 یک همودایمر از خانوادهٔ سایتوکاینی نوع I می‌باشد (فصل ۷ را ببینید). پذیرنده IL-6 متشکل از یک زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی متصل‌شونده به سایتوکاین و یک زیرواحد انتقال دهندهٔ سیگنال (gp130 نامیده می‌شود) می‌باشد؛ این زیرواحد (gp130) جزء انتقال دهندهٔ سیگنال پذیرندهٔ سایتوکاین‌های دیگر نیز است. زیرواحد gp130 به طور گسترده بر روی بسیاری از انواع سلول‌ها بارز می‌شود، اما زنجیره متصل شونده به IL-6 فقط بر روی لکوسیت‌ها و هپاتوسیت‌ها به عنوان یک پروتئین غشاءگذر همراه با gp130 بارز می‌شود. با این وجود، فرم محلول زنجیره متصل‌شونده به IL-6 با برش فرم غشایی به طریق پروتئولیتیک تولید شده و در خون و مایعات بافتی حضور می‌یابد. این فرم محلول می‌تواند به IL-6 متصل شود، و سپس این کمپلکس می‌تواند با بخش خارج سلولی gp130 بر روی بسیاری از سلول‌ها همراه شده و

پیام‌رسانی را آغاز نماید. این مکانیسم trans-signaling نامیده می‌شود. پذیرندهٔ IL-6 یک مسیر سیگنال‌دهی فعال‌کنندهٔ فاکتور نسخه‌برداری STAT3 را تحریک می‌کند (فصل ۷ را مشاهده کنید). IL-6 یک شرکت کننده اصلی التهاب در بسیاری از بیماری‌های التهابی انسان از جمله آرتریت روماتوئید می‌باشد، و آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پذیرنده IL-6 جهت درمان برخی از انواع آرتریت استفاده می‌شوند. برخی از اختلالات لنفوپرولیفراتیو مانند بیماری کاستلمن (Castlemna's disease) به وسیلهٔ هرپس ویروس- ۸ انسانی (HHV-8) ایجاد می‌شوند، این ویروس همولوگی از IL-6 را کد می‌کند، و مهار IL-6 جهت درمان این بیماری‌ها استفاده می‌گردد.

سایر سایتوکاین‌های تولید شده طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی

علاوه بر TNF، IL-1 و IL-6، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای فعال شده توسط PAMP ها و DAMP ها سایتوکاین‌های دیگری تولید می‌نمایند که دارای نقش‌های مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی هستند (جدول ۵-۴ را مشاهده نمائید). برخی از ویژگی‌های اصلی این سایتوکاین‌ها و نقش آنها در ایمنی ذاتی در این قسمت بحث می‌شود. اینترفرون‌ها و سایتوکاین‌های مهاری بعداً در این فصل بحث خواهند شد.

IL-12 توسط سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح می‌شود و تولید IFN-γ توسط سلول‌های ILC1، NK و سلول‌های T را تحریک می‌کند، فعالیت سیتوتوکسیک با واسطه CTL و سلول NK را افزایش می‌دهد و تمایز سلول‌های Th1 را القاء می‌نماید. IL-12 به صورت هترودایمری از زیرواحدهای ۳۵-kD (p35) و ۴۰-kD (p40) است که با پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر متصل شده‌اند. زیرواحد p35 عضو خانوادهٔ سایتوکاینی نوع I می‌باشد، و زیرواحد p40 همچنین یک جزء سایتوکاین IL-23 است که در تمایز سلول‌های Th17 نقش دارد. بنابراین، آنتی‌بادی‌های اختصاصی p40 هر دو IL-12 و IL-23 را مسدود می‌کنند و از این رو تکامل وابسته به IL-12 سلول‌های Th1 و تکامل وابسته به IL-23 سلول‌های Th17 را مهار می‌کنند. این آنتی‌بادی برای درمان بیماری التهابی روده و پسوریازیس که به وسیله سایتوکاین‌های Th1 و یا Th17 ایجاد می‌شوند، تأیید شده است.

منابع اصلی تولید IL-12 سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای فعال شده می‌باشند. به نظر می‌رسد که بسیاری از سلول‌ها زیرواحد p35 را می‌سازند اما ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک سلول‌های اصلی هستند که جزء p40 و از این رو سایتوکاین فعال از نظر بیولوژیکی را تولید می‌کنند. در جریان واکنشهای ایمنی ذاتی در مقابل میکروبها، IL-12 در پاسخ به سیگنال‌های TLR و سایر پذیرنده‌های شناساگر الگو تولید می‌شود. این سیگنال‌ها توسط بسیاری از محرکهای میکروبی، از جمله LPS یا لیپوتئیکوئیک اسید باکتریایی و عفونت‌های ویروسی، القاء می‌شوند. IFN-γ تولیدشده به وسیلهٔ سلول‌های NK یا سلول‌های T نیز تولید IL-12 را تحریک می‌کند و در یک حلقه فیدبکی مثبت مشارکت می‌نماید.

پذیرنده IL-12 هترودایمری متشکل از زیرواحدهای β1 و β2 است، که هر دوی آنها اعضای خانواده پذیرندهٔ سایتوکاینی نوع I می‌باشند. هر دو زنجیره برای اتصال با میل پیوندی بالا به IL-12 و نیز انتقال سیگنال مورد نیاز هستند که فاکتور نسخه‌برداری STAT4 را فعال می‌نماید. بروز زنجیرهٔ β2 پذیرندهٔ IL-12 توسط IFN-γ که تولید آن به وسیلهٔ IL-12 تحریک می‌شود، افزایش می‌یابد و این نمونه‌ای دیگر از یک حلقهٔ فیدبکی مثبت در پاسخ‌های ایمنی است. مطالعات بر روی موش‌های حذف ژن شده (gene knock-out) و فنوتیپ بیماران نادری که موتاسیون‌هایی در پذیرنده IL-12 دارند، از این ایده حمایت می‌کند که IL-12 برای تولید IFN-γ توسط سلول‌های NK و سلول‌های T و مقاومت میزبان به میکروب‌های درون سلولی و برخی ویروس‌ها مهم است. به عنوان مثال، بیمارانی با موتاسیون‌هایی در زیرواحد β1 پذیرنده IL-12 مشخص شده‌اند و این افراد به شدت مستعد عفونت با باکتری‌های درون سلولی به ویژه *سالمونلا* و مایکوباکتریوم می‌باشند. IL-12 ترشح شده توسط سلول‌های دندریتیک در طی عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های $CD4^+$ T بکر، تمایز این سلول‌ها را به زیر ردهٔ Th1 از سلول‌های T یاریگر تحریک می‌نماید که این سلول‌ها جهت دفاع علیه عفونت‌های داخل سلولی مهم می‌باشند (فصل ۱۰ را مشاهده نمائید). این یک مسیر اصلی

است که در آن ایمنی ذاتی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را شکل می‌دهد.

IL-18 اعمال سلول‌های NK را همچون IL-12 افزایش می‌دهد. یادآوری می‌کنیم که تولید IL-18 مانند IL-1 وابسته به اینفلامازوم می‌باشد. همچنین IL-18 مانند IL-1 به پذیرنده‌ای متصل می‌شود که از طریق یک دومین TIR سیگنال‌رسانی می‌کند. کودکان با موتاسیون‌هایی در عملکرد NLRC4 دارای مقادیر بسیار زیادی IL-18 تولید شده از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای به واسطه اینفلامازوم هستند و این کودکان از یک سندرم فعال‌شدن سیستمیک ماکروفاژ رنج می‌برند که احتمالاً به علت تولید فراوان IFNγ از سلول‌های NK تحت تأثیر IL-18 می‌باشد.

IL-15 رشد و عملکرد سلول‌های ILC1، NK و سلول‌های T را تحریک می‌نماید. IL-15 از نظر ساختار شبیه فاکتور رشد سلول T یعنی IL-2 است و پذیرنده هتروتریمر IL-15 دارای دو زیرواحد مشترک با پذیرندهٔ IL-2 می‌باشد. یک ویژگی جالب IL-15 این می‌باشد که روی سطح سلولی به صورت متصل به زنجیرهٔ α پذیرندهٔ خود، بارز شود و در این شکل می‌تواند به سلول‌های مجاور بروزدهندهٔ پذیرنده متشکل از دو زنجیرهٔ دیگر (β و γ) عرضه شود و آنها را تحریک نماید. در غدد لنفاوی IL-15 عرضه شده به این شیوه توسط سلول‌های دندریتیک به سلول‌های NK، مسیرهای سیگنال‌رسانی را فعال می‌نماید که تولید IFN-γ توسط سلول NK را تحریک می‌کند. IL-15 همچنین به عنوان فاکتور بقای سلول‌های NK و سلول‌های $CD8^+$ T خاطره‌ای عمل می‌نماید.

IL-25، لنفوپوئیتین استرومایی تیموس (TSLP) و IL-33 سایتوکاین‌های نامرتبط از نظر ساختاری هستند که توسط سلول‌های سد اپی‌تلیال و همچنین انواعی از سلول‌های دیگر تولید می‌شوند و ILCهای گروه ۲، سلول‌های Th2 و ماست‌سل‌ها را در جهت تولید IL-4، IL-5 و IL-13 تحریک می‌کنند. سایتوکاین‌های آخر برای دفاع علیه کرم‌ها مهم هستند اما همچنین با بیماری آلرژیک مرتبط هستند (فصل ۲۰ را ببینید). IL-33 به طور دائمی توسط سلول‌های سد اپی‌تلیال بارز می‌شود، و درون هسته این سلول‌ها ذخیره می‌شود. این سایتوکاین اغلب یک alarmin نامیده می‌شود زیرا به سرعت از سلول‌های اپی‌تلیال آسیب دیده آزاد شده و سپس پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو را تحریک می‌کند.

علاوه بر سایتوکاین‌هایی که در اینجا بحث گردید، سایتوکاین‌های دیگری از جمله IL-5، IL-17 و IFN-γ نیز وظایف مهمی را در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو دارند. این سایتوکاین‌ها با جزئیات بیشتری در فصل ۱۰ در هنگام بررسی زیرگروه‌های سلول T یاریگر که این سایتوکاین‌ها را تولید می‌کنند، بحث خواهند شد.

ترتیب وقایع در التهاب: تغییرات عروقی و مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها

پاسخ‌های التهابی حاد زمانی آغاز می‌شوند که سلول‌های نگهبان از جمله ماست‌سل‌ها، ماکروفاژهای مقیم بافت، و DCها که در بافت‌های نرمال قبل از عفونت حضور دارند، از TLRها و پذیرنده‌های ذاتی شناساگر الگو سیتوزولی جهت شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده استفاده کنند (شکل ۱۴-۴). ماست‌سل‌ها با ترشح هیستامین و پروستاگلندین‌ها که باعث گشادی عروق و افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها می‌شوند، به PAMPها و DAMPها پاسخ می‌دهند. که این امر باعث افزایش جریان خون به سمت بافت‌ها، افزایش حرکت پروتئین‌های پلاسمایی مانند پروتئین‌های کمپلمان، پنتراکسین‌ها، کولکتین‌ها، و آنتی‌بادی‌ها به خارج از عروق خونی می‌شود. این ملکول‌های اجرایی ذاتی محلول به طور همزمان با لکوسیت‌هایی که از گردش به سمت بافت فراخوانده شده‌اند عمل می‌کنند.

فراخوانی تعداد زیادی از نوتروفیل‌ها، و به دنبال آن منوسیت‌ها، از خون به بافتها به طور معمول به عنوان بخشی از پاسخ‌های التهابی حاد به عفونت‌ها و آسیب‌های بافتی رخ می‌دهد. گشادی عروق که توسط هیستامین و پروستاگلندین مشتق از ماست‌سل ایجاد می‌شود، تعداد این لکوسیت‌هایی که وارد بافت‌های متأثر می‌شوند را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، ویژگی‌های جریان خون را تغییر می‌دهد به طوریکه تعاملات فیزیکی لکوسیت‌های در گردش با دیواره عروق خونی را افزایش می‌دهد. TNF، IL-1 و IL-6، و کموکاین‌ها که همگی توسط سلول‌های نگهبان در مکان‌های عفونت یا آسیب بافتی تولید می‌شوند اثرات متعددی بر روی مویرگ‌ها، وریدچه‌ها،

لکوسیت‌ها و مغز استخوان دارند که همراه با هم تحویل موضعی سلول‌ها را افزایش داده که در نتیجه این سلول‌ها می‌توانند با عفونت‌ها مبارزه کرده و بافت‌ها را ترمیم کنند (شکل ۱۴-۴، ۱۶-۴ و همچنین شکل ۳-۳ را ببینید). فراخوانی لکوسیت در فصل ۳ شرح داده شده است و در اینجا فقط به صورت خلاصه توصیف می‌شود.

سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی (post capillary venule endothelial cells) بروز سطحی ملکول‌های چسبان برای لکوسیت‌ها را افزایش می‌دهند. بروز سلکتین - E و لیگاندهای اینتگرین‌ها، از جمله ICAM1 (intercellular adhesion molecule 1) و VCAM1 (vascular cell adhesion molecule 1) با فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری مانند NF-κB توسط TNF و IL-1 القا می‌شود. سلکتین- P در گرانول‌های سیتوپلاسمی سلول اندوتلیال ذخیره شده و می‌تواند در پاسخ به ترومبین تولید شده توسط آبشار انعقادی به سطح سلول انتقال یابد.

TNF و IL-1 همچنین سلول‌های متعددی را تحریک می‌نمایند تا کموکاین‌هایی همچون CXCL8 و CCL2 را ترشح نمایند. این کموکاین‌ها به ترتیب به پذیرنده‌هایی بر سطح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها متصل می‌شوند. همان‌طور که در فصل ۳ توضیح داده شد، این کموکاین‌ها میل پیوندی اینتگرین‌های لکوسیتی را برای لیگاندهایشان افزایش می‌دهند و حرکت جهت‌دار لکوسیت‌ها را تحریک می‌نمایند. نتیجه افزایش بروز سلکتین، اینتگرین و کموکاین، افزایش چسبندگی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به‌سلول‌های اندوتلیال و مهاجرت آنها از دیوارهٔ عروق است. لکوسیت‌هایی که در بافت‌ها تجمع می‌یابند یک ارتشاح التهابی را به‌وجود می‌آورند. اعمال TNF بر روی اندوتلیوم و لکوسیت‌ها جهت پاسخ‌های التهابی موضعی به میکروب‌ها ضروری می‌باشد. اگر مقادیر ناکافی TNF وجود داشته باشد (برای مثال در بیماران درمان شده با داروهای مهارکنندهٔ TNF یا در موش‌های حذف ژن شدهٔ TNF)، نتیجه نقص در کنترل عفونت‌ها خواهد بود.

علاوه بر این، TNF، IL-1 و IL-6 تولید شده در جایگاه‌های التهابی، ممکن است وارد خون شده و به مغز استخوان تحویل داده شوند؛ معمولاً در مغز استخوان این دو سایتوکاین تولید نوتروفیل‌ها را از پیش‌سازهای مغز استخوان و آزادسازی نوتروفیل‌های بالغ را به خون به صورت هماهنگ با فاکتورهای محرک کلونی (CSFs) افزایش می‌دهند. در این مسیر، این سایتوکاین‌ها، عرضه سلول‌هایی را که می‌توانند به جایگاه‌های عفونت فراخوانده شوند، افزایش می‌دهند و لکوسیت‌هایی را که در طول واکنش‌های التهابی مصرف شده‌اند را جایگزین می‌نماید (شکل ۱۶-۴ را ببینید).

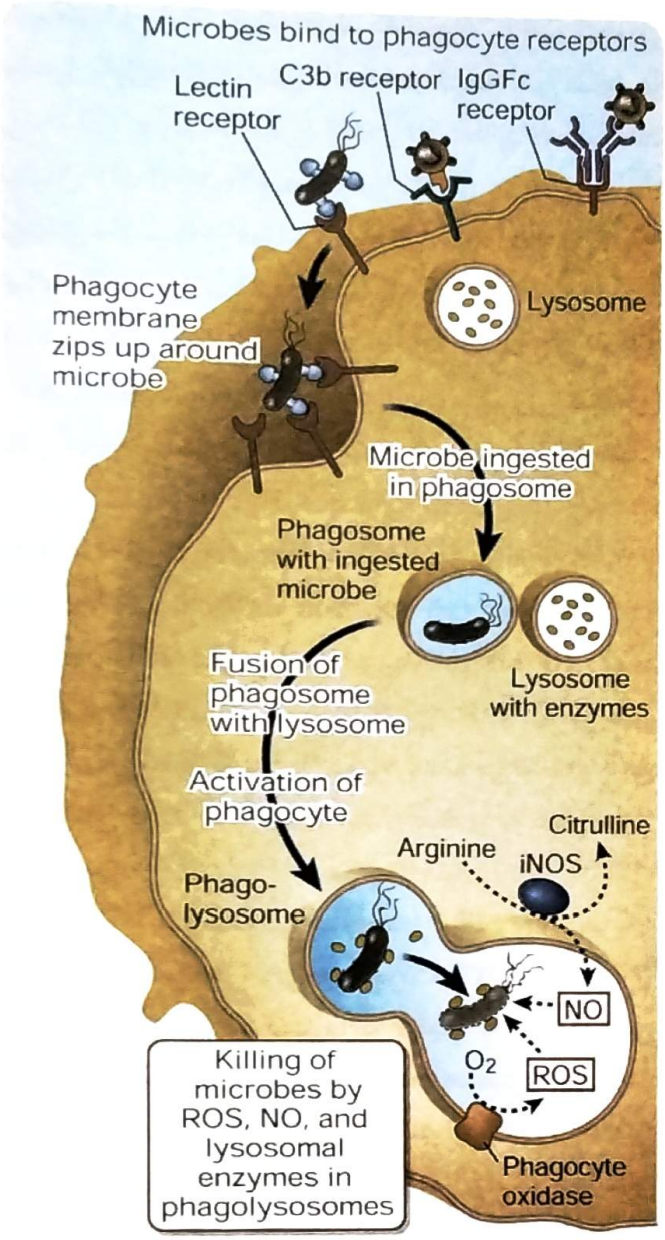
به طور کلی اولین لکوسیت که به جایگاه‌های التهاب فراخوانده می‌شود، نوتروفیل است به علت اینکه فراوان‌ترین لکوسیت در خون بوده و پاسخگوی سریع به سیگنال‌های کموتاکتیک می‌باشد. تعداد منوسیت‌های خون که در بافت به ماکروفاژ تبدیل می‌شوند، با گذشت زمان در بافت افزایش می‌یابند و ممکن است جمعیت غالب در برخی واکنش‌ها شوند. نوتروفیل‌ها و منوسیت‌های مشتق از ماکروفاژها فاگوسیتوز انجام داده و میکروب‌ها را می‌کشند، که بعداً شرح داده می‌شود، و این عملکردها با اپسونیزاسیون میکروب‌ها به وسیله پروتئین‌های کمپلمان، آنتی‌بادی‌ها، و دیگر واسطه‌های محلول ایمنی ذاتی افزایش می‌یابد. علاوه بر این، فاگوسیت‌های فراخوانده شده، مخصوصاً ماکروفاژها، با ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی بیشتر، که باعث افزایش فراخوانی لکوسیت‌های بیشتر شده و پاسخ‌های التهابی را افزایش می‌دهند، به میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده پاسخ می‌دهند. التهاب حاد می‌تواند در عرض چند دقیقه تا چند ساعت گسترش یابد و برای روزها دوام داشته باشد. التهاب مزمن روندی است که بعد از التهاب حاد، در صورتی که عفونت حذف نشود یا آسیب بافتی به طول انجامد، آغاز می‌شود. این نوع التهاب معمولاً شامل فراخوانی و فعال‌شدن منوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها است. غالباً جایگاه‌های التهاب مزمن دچار ترمیم بافتی همراه با آنژیوژنز و فیبروز می‌شوند. اگرچه محرک‌های ایمنی ذاتی در التهاب مزمن مشارکت می‌نمایند، سیستم ایمنی آداپتیو نیز معمولاً در این روند دخیل می‌باشد و سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های T، محرک‌های قوی التهاب مزمن هستند (فصل ۱۰ را ببینید).

فرو بردن و کشتن میکروب‌ها توسط فاگوسیت‌های فعال

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها که به جایگاه‌های عفونت فرا

خوانده می‌شوند، میکروب‌ها را با فرآیند فاگوسیتوز به درون وزیکول‌های خود فرو می‌برند و آنها را تخریب می‌نمایند (شکل ۱۷-۴). فاگوسیتوز روند فعال و وابسته به انرژی بلعیدن ذرات بزرگ (با قطر بیش از ۰/۵μm) به درون وزیکول‌ها است. وزیکول‌های فاگوسیتیک با لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند و اجسام بلعیده شده تخریب می‌شوند. در این مسیر، مکانیسم‌های کشتن که می‌توانند به صورت بالقوه به فاگوسیت آسیب برسانند، از بقیهٔ قسمت‌های سلول جدا می‌باشند.

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها پذیرنده‌هایی بارز می‌کنند که به صورت اختصاصی میکروب‌ها را شناسایی می‌نمایند و اتصال میکروب‌ها به این پذیرنده‌ها اولین مرحله در فاگوسیتوز می‌باشد. بعضی از این پذیرنده‌ها، پذیرنده‌های شناساگر الگو هستند از جمله لکتین‌های نوع C و پذیرنده‌های رفتگر که ما قبلاً درباره آنها بحث کردیم. پذیرنده‌های شناساگر الگو می‌توانند تنها در فاگوسیتوز میکروارگانیسم‌هایی شرکت کنند که الگوهای مولکولی ویژه‌ای نظیر مانوز برای پذیرنده مانوز را عرضه می‌کنند. فاگوسیت‌ها همچنین دارای پذیرنده‌هایی با میل پیوندی بالا برای اپسونین‌های خاصی از جمله مولکول‌های آنتی‌بادی، پروتئین‌های کمپلمان و لکتین‌های پلاسما هستند؛ این پذیرنده‌ها برای فاگوسیتوز تعداد زیادی از میکروب‌های مختلف که با اپسونین‌ها پوشیده می‌شوند، ضروری می‌باشند. یکی از کارآمدترین سیستم‌های اپسونیزه کننده میکروب‌ها، پوشیده شدن آنها با آنتی‌بادی‌ها است. فاگوسیت‌ها، پذیرنده‌های Fc با میل پیوندی بالا به نام FcγRI را بارز می‌کنند که برای یک نوع آنتی‌بادی به نام IgG اختصاصی است (به فصل ۵ و ۱۳ نگاه کنید). بنابراین، در صورتی که فردی با ساختن آنتی‌بادی‌های IgG علیه آنتی‌ژن‌های میکروبی، به یک عفونت پاسخ دهد، مولکولهای IgG به این آنتی‌ژن‌ها متصل شده و انتهای Fc آنتی‌بادی متصل شده به آنتی‌ژن، با FcγRI بر سطح فاگوسیت‌ها، واکنش متقابل نشان داده و منجر به فاگوسیتوز مؤثر میکروب‌ها می‌شود. فاگوسیتوز وابسته به آنتی‌بادی نشان دهنده یک ارتباط بین ایمنی ذاتی و آداپتیو می‌باشد؛ آنتی‌بادی‌ها فرآوردهٔ سیستم ایمنی آداپتیو (لنفوسیت‌های B) می‌باشند که از سلول‌های اجرائی سیستم ایمنی ذاتی (فاگوسیت‌ها) جهت انجام اعمال محافظتی خود استفاده می‌نمایند.



شکل ۱۷-۴. فاگوسیتوز و تخریب میکروب‌ها در درون سلول. میکروب‌ها به وسیلهٔ پذیرنده‌های غشائی مختلف فاگوسیت‌ها بلعیده می‌شوند؛ تعدادی از آنها مستقیماً به میکروب‌ها اتصال می‌یابند و بقیه به میکروب‌های اپسونیزه شده متصل می‌شوند. میکروب‌ها به درون فاگوزوم‌ها فرو برده می‌شوند و سپس فاگوزوم‌ها با لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند تا فاگولیزوزوم‌ها را به وجود آورند که میکروب‌ها در آنجا توسط میانجی‌های فعال اکسیژن و نیتروژن و آنزیم‌های پروتئولیتیک از بین برده می‌شوند. iNOS, inducible nitric oxide synthase; NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species; IgG, Immunoglobulin G.

زمانی که یک میکروب یا ذره‌ای به پذیرنده‌های سطح فاگوسیت‌ها متصل می‌شود، غشای پلاسمایی در ناحیه پذیرنده‌ها، شروع به فرورفتن درون خود می‌کند و یک برآمدگی فنجانی‌شکل در اطراف میکروب، ایجاد می‌نماید. زمانی که اندازهٔ غشای برآمده فنجانی از قطر ذره بیشتر شود، قسمت بالای فنجان بسته می‌شود و قسمت داخلی فنجان باریک می‌شود تا یک وزیکول داخل سلولی «از درون به بیرون» (inside-out) را به وجود آورد (به شکل ۱۷-۴ نگاه کنید). این وزیکول، فاگوزوم نامیده می‌شود و حاوی ذرهٔ بیگانهٔ بلعیده شده می‌باشد و از غشای پلاسمایی جدا می‌شود. پذیرنده‌های سطحی فاگوسیت‌ها، همچنین سیگنالهای فعال‌سازی را ارسال می‌کنند که فعالیت‌های میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها را تحریک می‌کنند. میکروب‌های بلعیده‌شده همانطوری که بعداً ذکر خواهد شد، از بین می‌روند و به طور همزمان پپتیدهایی از پروتئینهای میکروبی تولید می‌شوند که به لنفوسیتهای T عرضه می‌گردند تا سبب آغاز پاسخهای ایمنی آداپتیو گردند (فصل ۶ را ببینید).

نوتروفیلها و ماکروفاژهای فعال‌شده با عملکرد مولکول‌های میکروب‌کش در فاگولیزوزوم‌ها، میکروبهای فاگوسیت‌شده را از بین می‌برند (به شکل ۱۷-۴ نگاه کنید). سیگنال‌ها از پذیرنده‌های متعددی شامل پذیرنده‌های شناساگر الگو (مانند TLRها)، پذیرنده‌های اپسونین (مانند پذیرنده‌های Fc و C3) و پذیرنده‌های سایتوکاین‌ها (به ویژه IFN-γ) و CD40، به طور هماهنگ عمل می‌کنند تا فاگوسیتها را به منظور از بین‌بردن میکروب‌های فاگوسیت شده فعال نمایند. ادغام‌شدن واکوئل‌های فاگوسیتی (فاگوزوم‌ها) با لیزوزوم‌ها منجر به تشکیل فاگولیزوزم‌ها می‌شود که در آنجا مکانیسم‌های میکروب‌کشی تمرکز یافته‌اند. مشخص شده است که سه نوع از مولکول‌های میکروب‌کش مهمتر می‌باشند.

- ***واسطه‌های فعال اکسیژن (ROS).*** نوتروفیل‌های فعال‌شده، و به میزان کمتر ماکروفاژها، اکسیژن مولکولی را به واسطه‌های فعال اکسیژن (reactive oxygen species [ROS]) تبدیل می‌کنند که عوامل اکسیدکنندهٔ بسیار فعالی همراه با رادیکال‌های آزاد هستند و میکروبها (و سایر سلولها) را از بین می‌برند. نخستین سیستم تولیدکنندهٔ رادیکال آزاد، سیستم اکسیداز فاگوسیتی است. اکسیداز فاگوسیتی، آنزیمی با چندین زیرواحد می‌باشد که این زیرواحدها به طور عمده در غشاء فاگولیزوزومی فاگوسیتهای فعال‌شده سرهم می‌شوند. اکسیداز فاگوسیتی توسط محرکهای متعدد نظیر IFN-γ و سیگنالهای ارسالی از TLRها فعال می‌گردد. عمل این آنزیم، احیاء اکسیژن مولکولی به ROS مانند رادیکالهای سوپراکسید می‌باشد و در این واکنش شکل احیاء شده نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) یعنی NADPH به عنوان کوفاکتور عمل می‌کند. سوپراکسید به صورت آنزیمی دچار دیسموتاسیون می‌شود و پراکسید ئیدروژن تولید می‌شود و پراکسید ئیدروژن توسط آنزیم میلوپراکسیداز جهت تبدیل یون‌های هالید غیرواکنشگر طبیعی به اسیدهای هیپوهالوس واکنشگر بکار می‌رود که برای باکتریها سمی هستند. فرآیند تولید ROS را **انفجار تنفسی** (respiratory burst) می‌نامند، چون نیاز به مصرف اکسیژن (تنفس سلولی) دارد. بیماریی به نام **بیماری گرانولوماتوز مزمن (chronic granulomatous disease)**، در اثر نقص ژنتیکی در یکی از اجزاء آنزیم اکسیداز فاگوسیتی به وجود می‌آید. این نقص توانایی نوتروفیلها در از بین‌بردن انواع خاصی از باکتری‌ها را دچار اختلال می‌کند (به فصل ۲۱ نگاه کنید).
- ***اکسید نیتریک (NO).*** ماکروفاژها توسط عملکرد آنزیمی به نام inducible nitric oxide synthase (iNOS) میانجی‌های واکنشگر نیتروژن به ویژه اکسید نیتریک (NO) را تولید می‌کنند. iNOS یک آنزیم سیتوزولی است که در ماکروفاژهای در حال استراحت وجود ندارد ولی در پاسخ به فرآورده‌های میکروبی که TLRها را فعال می‌کنند و به ویژه همراه با IFN-γ تولید می‌شود. iNOS تبدیل آرژینین به سیترولین را کاتالیز می‌کند و گاز NO آزاد می‌شود که آزادانه انتشار می‌یابد. اکسید نیتریک تولید شده ممکن است با پراکسید ئیدروژن یا سوپراکسید تولیدشده توسط اکسیداز فاگوسیتی، در فاگولیزوزوم‌ها ترکیب می‌شود تا

رادیکال‌های پراکسی نیتریت بسیار واکنشگر را به‌وجود آورد که قادر به کشتن میکروب‌ها هستند. همکاری و اثرات هم‌افزایی ROS و NO توسط یافته‌های به دست آمده از موش‌های حذف ژن شده فاقد iNOS و اکسیداز فاگوسیتی که حساسیت بیشتری به عفونت‌های باکتریایی در مقایسه با حیوانات فاقد اکسیداز فاگوسیتی یا iNOS داشتند، تأیید شد.

- ***آنزیم‌های پروتئولیتیک.*** نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای فعال شده، آنزیم‌های پروتئولیتیک مختلفی در فاگولیزوزوم‌ها، تولید می‌کنند که باعث تخریب میکروب‌ها می‌شوند. یکی از آنزیم‌های مهم در نوتروفیل‌ها، الاستاز می‌باشد که یک سرین پروتئاز وسیع‌الطیف شناخته شده است که برای کشتن انواع بسیاری از باکتری‌ها مورد نیاز است. آنزیم مهم دیگر، کاتپسین G می‌باشد. مطالعات در موش‌های فاقد ژن (knockout)، اثبات نموده که به این آنزیم‌ها در کشتن باکتری‌ها توسط فاگوسیت‌ها، نیاز مبرم می‌باشد. همان‌طور که پیشتر شرح داده شد، میکروب‌ها می‌توانند درون ماکروفاژها هنگامی که این سلول‌ها متحمل پیروپتوزیس به واسطه اینفلامازوم می‌گردند نیز کشته شوند.

نوتروفیل‌ها همچنین با بیرون راندن (extruding) محتوای گرانولی و DNA خود، میکروب‌ها را می‌کشند. این محتویات رشته‌های خارج سلولی ایجاد می‌کنند که باکتری‌ها و قارچ‌ها روی آنها به دام افتاده و کشته می‌شوند. محتوای خارج شده که **تله‌های خارج سلولی نوتروفیل** (neutorphil extracellular traps) یا NETs نامیده می‌شوند، متشکل از رشته‌های DNA و هیستون‌ها می‌باشد که به غلظت‌های بالایی از محتوای گرانولی ضد میکروبی شامل لیزوزیم، الاستاز و دیفنسین‌ها متصل هستند. تشکیل NET نیازمند سیترولینه شدن هیستون‌ها توسط آنزیم پپتیدیل آرژینین دآمیناز peptidylarginine deiminase) یا PAD4)، همچنین سرین پروتئاز الاستاز، میلوپراکسیداز و فاگوسیت اکسیداز نوتروفیلی می‌باشد. بیرون‌اندازی محتوای هسته‌ای در طی شکل‌گیری NET منجر به مرگ سلول نوتروفیل شده که به عنوان نتوزیس (NETosis) مطرح می‌باشد. اهمیت NETها در حفاظت ذاتی علیه عفونت‌ها نامشخص باقی مانده است، اما شواهد در حال پیشرفت نشان می‌دهند که تشکیل بیش از اندازهٔ NET در اتوایمنی و بیماری‌های التهابی دیگر شرکت می‌کند.

نقش ماکروفاژها در ترمیم بافت

التهاب حاد اغلب با مرگ سلول‌های میزبان همراه است، مانند سلول‌های بافتی کشته شده توسط میکروب‌ها یا به واسطه آسیب جانبی (collateral damage) ناشی از فعالیت‌های میکروب‌کشی لکوسیت‌های فراخوانده شده. به محض اینکه عوامل مهاجم حذف شدند، بافت آسیب دیده باید ترمیم شود. ماکروفاژها به دلیل داشتن چندین عملکرد نقش مهمی در روند ترمیم دارند. ماکروفاژها سلول‌های مرده را پاکسازی می‌کنند و فاکتورهای رشدی ترشح می‌کنند که بازسازی (regeneration) و آنژیوژنز را افزایش می‌دهد. ماکروفاژها TGFβ و سایتوکاین‌های دیگری را نیز ترشح می‌کنند که ساخت کلاژن را توسط فیبروبلاست‌ها تحریک کرده، و بنابراین تشکیل بافت اسکار را برای جایگزین کردن بخش‌های آسیب دیده افزایش می‌دهند. ماکروفاژهای فعال شده از طرق مختلف مسئول عملکردهای متفاوتی هستند: ماکروفاژهای فعال شده به طریق کلاسیک میکروب‌کش هستند و التهاب را در ابتدای واکنش افزایش می‌دهند، و سپس ماکروفاژهای فعال شده به طریق آلترناتیو ترمیم بافتی را افزایش میدهند. این مسیرهای فعال شدن ماکروفاژها با جزئیات بیشتر در فصل ۱۰ مورد بحث قرار می‌گیرند.

عواقب سیستمیک و پاتولوژیک التهاب

TNF، IL-1 و IL-6 تولید شده در طی پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت یا آسیب بافتی، دارای اثرات سیستمیک می‌باشند که در دفاع میزبان مشارکت می‌نمایند و مسئول تعداد زیادی از علائم بالینی عفونت و بیماری التهابی می‌باشند (شکل ۱۶-۴ را ببینید).

- ***تب (fever).*** TNF و IL-1 بر روی هیپوتالاموس عمل می‌کنند تا افزایش در درجه حرارت بدن (تب) را القاء نمایند. بنابراین این سایتوکاین‌ها تب‌زاهای درون‌زاد (endogeneus pyrogens) نامیده می‌شوند (یعنی عوامل ایجادکنندهٔ تب منشأ گرفته از میزبان، تا از LPS

که به عنوان تب‌زای برون‌زاد یا منشأ گرفته از میکروب می‌باشد، تمیز داده شوند). این تمایز عمدتاً به دلیل اهمیت تاریخی است زیرا ما هم اکنون می‌دانیم که حتی LPS از طریق تولید سایتوکاین‌های TNF و IL-1 تب را القاء می‌کند. این سایتوکاین‌ها تولید پروستاگلاندین‌ها را در سلول‌های هیپوتالاموسی افزایش می‌دهند، و پروستاگلاندین‌ها تولید انتقال دهنده‌های عصبی (نوروترانسمیترها) را تحریک کرده که با کاهش از دست دادن گرما (از طریق انقباض عروقی) و افزایش تولید گرما (از طریق اثراتی بر ماهیچه اسکلتی و چربی) درجه حرارت پایدار بدن را به سطح بالاتر تنظیم می‌کنند. مهارکننده‌های سنتز پروستاگلاندین همچون آسپیرین تب را توسط مهار عملکرد این سایتوکاین‌ها کاهش می‌دهند. نقش تب در دفاع میزبان به خوبی مشخص نشده است اما ممکن است در ارتباط با افزایش اعمال متابولیک سلول‌های ایمنی، نقص در اعمال متابولیک میکروب‌ها و تغییرات در رفتار میزبان تب‌دار باشد که خطر بدترشدن عفونت و آسیب را کاهش می‌دهد.

- **لکوسیتوز *(Leukocytosis)*.** TNF، IL-1 و IL-6 تولید شده در جایگاه‌های التهابی به مغز استخوان گردش کرده و آزادسازی نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها را افزایش می‌دهند، سایتوکاین‌های دیگر به نام فاکتورهای محرک کلنی (فصل ۲ را ببینید) تولید این سلول‌ها را تحریک کرده که در نتیجه منجر به تعداد افزایش یافته سلول‌های سفید در خون می‌شود (لکوسیتوز). این فرآیند مهاجرت لکوسیت‌ها را به بافت‌ها افزایش می‌دهد که می‌تواند به دفاع ضد میکروبی کمک کند اما همچنین می‌تواند در آسیب التهابی به بافت‌ها نیز مشارکت نماید.
- **پاسخ فاز حاد.** TNF، IL-1 و IL-6 هپاتوسیت‌ها را به تولید پروتئین‌های فاز حاد ازجمله CRP، SAP و فیبرینوژن تحریک نموده که به داخل خون ترشح می‌شوند. افزایش سطوح پلاسمایی این پروتئین‌ها از نظر بالینی معمولاً به عنوان علائم عفونت یا روندهای التهابی دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرد. پنتراکسین‌ها CRP و SAP، همان‌طور که پیشتر در این فصل اشاره شد، نقش‌های حفاظتی در عفونت‌ها بازی می‌نمایند و فیبرینوژن، پیش‌ساز فیبرین، در هموستاز و ترمیم بافتی مشارکت می‌کند.

در عفونت‌های شدید، ممکن است TNF به مقدار زیاد تولید شود و اختلالات بالینی و پاتولوژیک سیستمیک را ایجاد کند. اگر محرک تولید سایتوکاین به اندازهٔ کافی قوی باشد، مقادیر زیادی از TNF ممکن است ساخته شود، وارد جریان خون شده، و در جایگاه‌های دوردست عمل نماید (شکل ۱۶-۴ را مشاهده نمائید). اعمال سیستمیک اصلی TNF به شرح زیر می‌باشند:

- TNF قابلیت انقباض عضله قلب و تون (tone) عضلات صاف رگ‌ها را مهار می‌نماید و باعث افت شدید فشارخون یا شوک می‌شود.
- TNF ترومبوز داخل عروقی ایجاد می‌کند که دلیل عمدهٔ آن، از بین‌رفتن خواص ضدانعقادی طبیعی اندوتلیوم می‌باشد. TNF بروز فاکتور بافتی را بر سطح سلول‌های اندوتلیال تحریک می‌کند که فعال‌کنندهٔ قوی انعقاد خون است و از بروز ترومبومودولین که مهارکنندهٔ انعقاد خون می‌باشد، جلوگیری می‌کند. این تغییرات اندوتلیال با فعال‌شدن نوتروفیل‌ها تشدید می‌شوند و منجر به تشکیل توده‌هائی از این سلول‌ها در رگ‌ها می‌گردند.
- تولید طولانی‌مدت TNF سبب تحلیل سلول‌های عضلانی و چربی یعنی کاشکسی می‌شود. این تحلیل به علت سرکوب‌شدن اشتها در اثر TNF و کاهش ساخته‌شدن لیپوپروتئین لیپاز می‌باشد، این آنزیم برای آزادسازی اسیدهای چرب از لیپوپروتئین‌های گردش خون ضروری است. در نتیجه اسیدهای چرب می‌توانند مورد استفاده بافت‌ها قرار گیرند.

یک عارضه سیستمیک عفونت شدید، معمولاً باکتریایی یا قارچی سندرمی به نام **سپسیس** است که از نظر بالینی با تب، افزایش سرعت ضربان قلب و تنفس، ناهنجاری‌های متابولیک و اختلالات ذهنی مشخص می‌گردد. عفونت ممکن است شامل میکروب‌های موجود در خون باشد، اما این موضوع در بسیاری از موارد ثابت شده نیست. سپسیس باکتریال اغلب به وسیلهٔ LPS (که اندوتوکسین نیز نامیده می‌شود) و از باکتری‌های گرم منفی آزاد می‌گردد یا لیپوتیکوئیک اسید

تولید شده از باکتری‌های گرم مثبت آغاز می‌گردد که ممکن است به جریان خون نیز وارد شوند. سپس ارسال سیگنال TLR القاء شده با LPS یا لیپوتئیکوئیک اسید، در سلول‌های بسیاری از اندام‌ها باعث تولید TNF و سایتوکاین‌های دیگر از جمله IL-12، IFN-γ و IL-1 می‌شود. در شدیدترین شکل سپسیس به نام **شوک سپتیک**، کلاپس عروقی و انعقاد داخل عروقی متنشر وجود دارد که به وسیلهٔ اثرات سطوح بالای TNF که پیش از این توضیح داده شد ایجاد می‌گردد. غلظت TNF سرمی می‌تواند پیش‌بینی‌کنندهٔ نتیجهٔ نهایی سپسیس شدید باشد. شوک سپتیک را می‌توان با تجویز LPS، لیپوتئیکوئیک اسید یا TNF در حیوانات آزمایشگاهی، ایجاد کرد. آنتاگونیست‌های TNF می‌توانند جلوی مرگ را در مدل‌های تجربی بگیرند ولی کارآزمایی‌های بالینی با آنتی‌بادی‌های ضد TNF یا پذیرنده‌های محلول TNF اثرات مفیدی را در بیماران مبتلا به سپسیس نشان نداده‌اند. علت این عدم موفقیت در درمان روشن نیست ولی احتمالاً ناشی از این واقعیت است که سایر سایتوکاین‌ها نیز پاسخ‌هایی نظیر TNF ایجاد می‌کنند.

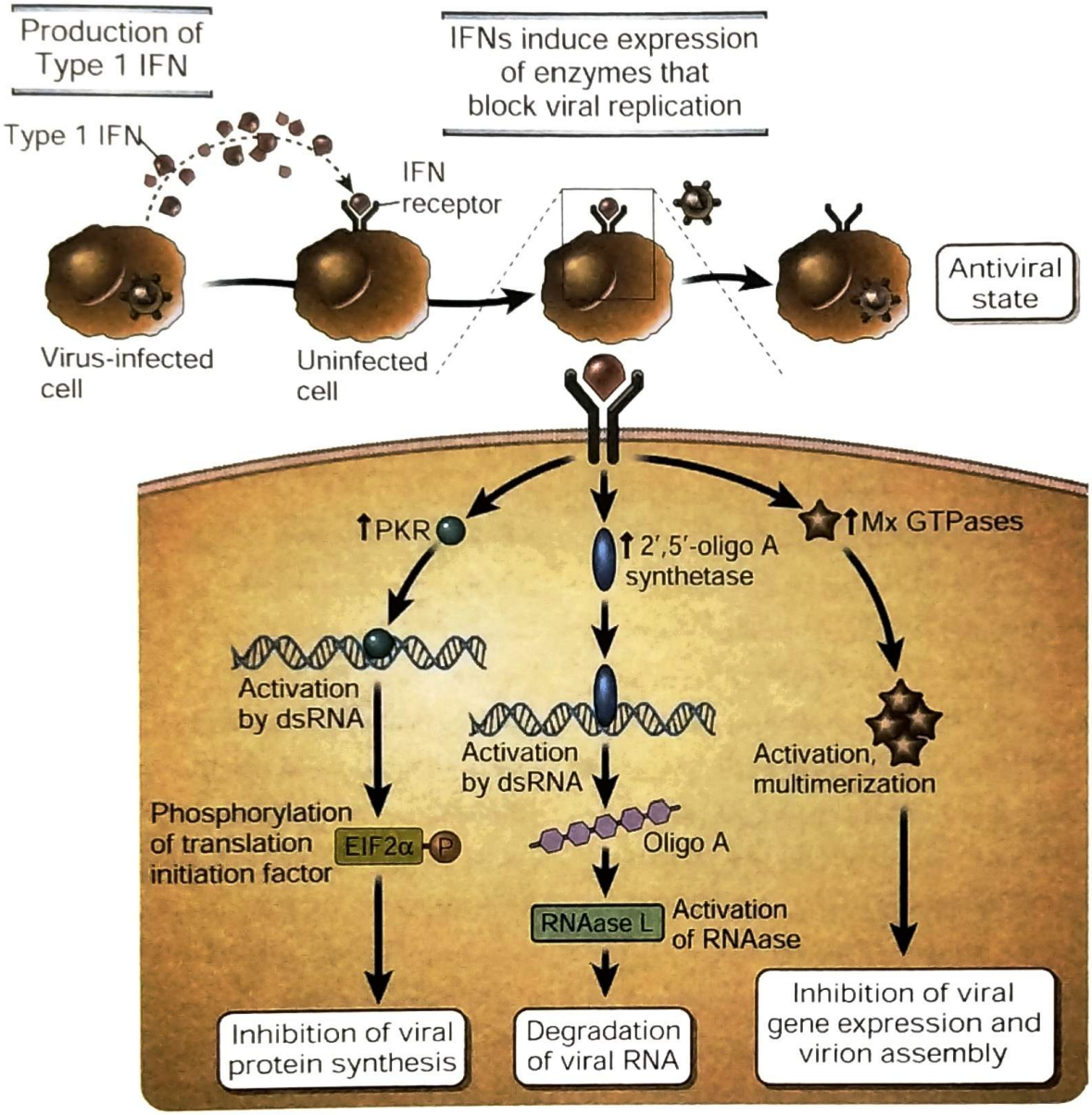
یک سندرم مشابه با شوک سپتیک ممکن است به عنوان یک عارضهٔ اختلالات غیرعفونی مانند سوختگی‌های شدید، تروما، پانکراتیت و دیگر شرایط وخیم رخ دهد. این مورد سندرم پاسخ التهابی سیستمیک systemic inflammatory response syndrome (SIRS) نام دارد.

التهاب حاد ممکن است باعث آسیب بافتی شود زیرا مکانیسم‌های اجرائی که لکوسیت‌ها استفاده می‌نمایند تا میکروب‌ها را از بین ببرند، برای بافت‌های میزبان نیز سمی می‌باشند. آنزیم‌های پروتئولیتیک ROS و NO تولید شده توسط فاگوسیت‌های تجمع یافته در جایگاه عفونت، می‌توانند در صورت تولید در مقادیر زیاد، به سلول‌های میزبان آسیب برسانند و ماتریکس خارج سلولی را تخریب نمایند؛ این آسیب به خصوص اگر میکروب‌ها در برابر از بین‌رفتن مقاومت نمایند و به تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی ادامه دهند مشاهده می‌شود. در حقیقت حداقل بخشی از روند پاتولوژیک همراه با عفونت‌ها به دلیل پاسخ‌های التهابی و نه به دلیل اثرات سمی مستقیم میکروب‌ها می‌باشند. التهاب حاد همچنین باعث آسیب بافتی در بیماری‌های خودایمن می‌شود که در این مورد نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تجمع می‌یابند و به دنبال تحریک سیستم ایمنی آداپتیو توسط آنتی‌ژن‌های خودی، فعال می‌شوند (فصل ۱۵ را مشاهده نمائید). همچنین در التهاب القاءشده توسط عفونت‌ها، TNF، IL-1، IL-6 و IL-12 القاءکننده‌های اصلی التهاب در بیماری خودایمنی می‌باشند. آنتاگونیست‌های ضد همهٔ این سایتوکاین‌ها و یا ضد پذیرنده‌های آنها در حال استفاده کلینیکی هستند تا التهاب را در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی همچون در آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده و پسوریازیس کاهش دهند.

پاسخ ضدویروسی

مسیر اصلی سیستم ایمنی ذاتی جهت متوقف ساختن عفونت‌های ویروسی، القای بروز اینترفرون‌های نوع I می‌باشد که مهمترین عملکرد آنها مهار تکثیر ویروسی است. در ابتدای فصل در رابطه با اینکه چگونه چندین پذیرندهٔ شناساگر الگو همچون برخی TLR ها، NLR ها، RLR ها و CDSها سیگنال‌هایی ایجاد می‌نمایند که بروز ژن IFN-α و IFN-β را در تعداد زیادی از سلول‌های مختلف تحریک می‌کنند، بحث شد. اینترفرون‌های نوع I از این سلول‌ها ترشح می‌شوند و بر روی سلول‌های دیگر عمل می‌نمایند تا از گسترش عفونت ویروسی جلوگیری نمایند. در این بخش، ما ویژگی‌های اینترفرون‌های نوع I و اثرات ضدویروسی این سایتوکاین‌ها را شرح خواهیم داد (شکل ۱۸-۴). اینترفرون‌های نوع III اعمال ضد ویروسی اینترفرون‌های نوع I را تقلید می‌کنند و از چهار عضو از خانواده IFN-γ تشکیل شده‌اند که اینترفرون‌های ضد ویروسی اصلی ساخته شده توسط بسیاری از سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های DC می‌باشند.

اینترفرون‌های نوع I یک خانوادهٔ بزرگ از سایتوکاین‌هایی هستند که از نظر ساختاری با یکدیگر مرتبط می‌باشند و پاسخ ایمنی ذاتی اولیه به عفونت‌های ویروسی را میانجی‌گری می‌نمایند. واژهٔ اینترفرون به دلیل توانایی این سایتوکاین‌ها در ایجاد تداخل (interfere) با تکثیر ویروسی، انتخاب شده است. انواع زیادی از اینترفرون‌های نوع I وجود دارند که همگی دارای تشابه ساختاری قابل توجه هستند و توسط ژن‌هایی در یک مجموعهٔ منفرد بر روی کروموزوم ۹ کد می‌شوند. مهمترین



شکل ۱۸-۴. اعمال بیولوژیک اینترفرون‌های نوع I. IFNهای نوع I (IFN-β, IFN-α) به وسیلهٔ سلول‌های آلوده به ویروس در پاسخ به سیگنال‌دهی TLR داخل سلولی و سایر حسگرهای RNA ویروسی تولید می‌شوند. اینترفرون‌های نوع I، به پذیرنده موجود بر سطح سلول غیرآلوده مجاور متصل شده و مسیرهای سیگنال‌رسانی JAK-STAT را فعال می‌کنند. این مسیرهای سیگنال‌رسانی بروز ژن‌هایی را القا می‌کنند که محصولاتشان در تکثیر ویروسی تداخل ایجاد می‌نمایند. همچنین IFNهای نوع یک، به پذیرنده‌های سطح سلول‌های آلوده متصل شده و بروز ژن‌هایی را القا می‌کنند که محصولاتشان حساسیت سلول را به کشته‌شدن به واسطه CTL افزایش می‌دهند.

PKR, Double stranded RNA-activated protein kinase; dsRNA, Double-stranded RNA

اینترفرون‌های نوع I در دفاع ویروسی، IFN-α، که شامل ۱۳ پروتئین مرتبط با یکدیگر می‌باشند، و IFN-β، که یک پروتئین منفرد است می‌باشند. سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید منابع اصلی IFN-α می‌باشند اما این سایتوکاین همچنین ممکن است توسط فاگوسیت‌های تک هسته‌ای نیز تولید شود. IFN-β توسط تعداد زیادی از سلول‌ها در پاسخ به عفونت ویروسی تولید می‌شود. قوی‌ترین محرک سنتز اینترفرون نوع I، اسیدهای نوکلئیک میکروبی می‌باشند. یادآوری می‌شود که پذیرنده‌های شبه - RIG و حسگرهای DNA در سیتوزول و TLR های ۳، ۷، ۸ و ۹ در وزیکول‌های

اندوزومی، اسیدهای نوکلئیک میکروبی را شناسایی می‌نمایند؛ و مسیرهای سیگنال‌رسانی را آغاز می‌کنند که خانوادهٔ فاکتورهای نسخه‌برداری IRF، را فعال می‌سازند و این فاکتورها، بروز ژنی اینترفرون نوع I را القاء می‌نمایند (شکل ۳-۴).

پذیرنده اینترفرون‌های نوع I که به هر دو نوع IFN-α و IFN-β متصل می‌شود، هترودایمری از دو پلی‌پپتید مرتبط با یکدیگر از نظر ساختاری به نام‌های IFNAR1 و IFNAR2 می‌باشد که روی همهٔ سلول‌های هسته‌دار بارز می‌شود. این پذیرنده سیگنال‌هایی ارسال می‌نماید تا فاکتورهای نسخه‌برداری STAT1، STAT2 و IRF9 را فعال نمایند که این فاکتورها بروز چندین ژن متفاوت را القاء می‌کنند که فرآورده‌های پروتئینی آنها در دفاع ضد ویروسی به روش‌های مختلف مشارکت می‌کنند:

- اینترفرون‌های نوع I نسخه‌برداری از چندین ژن را فعال می‌نمایند که در سلول‌ها مقاومت نسبت به عفونت ویروسی به نام حالت ضدویروسی ایجاد می‌نماید (شکل ۱۸-۴). ژن‌های القاء شده توسط اینترفرون نوع I شامل سرین/ ترئونین پروتئین کیناز فعال شده توسط RNA دورشته‌ای (PKR)، که وقایع نسخه‌برداری و ترجمه ویروس را مهار می‌نماید و همچنین ′۲ و ′۵ اولیگوآدنیلات سنتتاز و RNase L که تجزیه RNA ویروس را القاء می‌کنند، می‌باشند. عمل ضدویروسی اینترفرون نوع I عمدتاً یک عمل پاراکرین می‌باشد که در آن یک سلول آلوده ویروسی یا یک DC پلاسماسیتوئید فعال شده با PAMPهای ویروسی اینترفرون ترشح می‌نماید تا بر روی سلول‌های مجاور که هنوز آلوده نشده‌اند اثر بگذارد و از آنها محافظت نماید. اثرات اینترفرون‌های نوع I اختصاصی بیان ژن ویروسی نمی‌باشند و بخشی از توانایی این سایتوکاین‌ها در مهار انتشار عفونت به واسطهٔ سمیت آنها برای سلول‌های میزبان است که نزدیک سلول‌های آلوده می‌باشند. اینترفرون ترشح شده توسط یک سلول آلوده ممکن است به صورت اتوکرین نیز عمل نماید تا تکثیر ویروس را در همان سلول آلوده مهار کند.
- اینترفرون‌های نوع I باعث ماندن لنفوسیت‌ها در گره‌های لنفی می‌شود. بنابراین فرصت مواجهه با آنتی‌ژن‌های میکروبی را افزایش می‌دهند. مکانیسم این اثر اینترفرون‌های نوع I القای یک مولکول بر روی لنفوسیت‌ها به نام CD69 است که یک کمپلکس با پذیرندهٔ اسفنگوزین ـ ۱ فسفات (S1PR1) تشکیل می‌دهد و بروز سطحی آن را کاهش می‌دهد. در فصل ۳ اشاره شد که لنفوسیت از بافت‌های لنفاوی با واسطه اتصال S1P به S1PR1 خارج می‌شود. بنابراین کاهش S1PR1 خروج از بافت‌های لنفاوی را مهار می‌نماید و لنفوسیت‌ها را در اندام‌های لنفاوی نگه می‌دارد.
- اینترفرون‌های نوع I فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های NK و CTL های $CD8^+$ را افزایش می‌دهند و تمایز سلول‌های T بکر به زیر ردهٔ Th1 سلول‌های T یاریگر را تحریک می‌نمایند. این اثرات اینترفرون‌های نوع I، هر دو ایمنی ذاتی و آداپتیو را علیه عفونت‌های داخل سلولی، از جمله ویروس‌ها و برخی باکتری‌ها افزایش می‌دهد.
- اینترفرون‌های نوع I بروز مولکول‌های MHC کلاس I را افزایش می‌دهند و در نتیجه احتمال شناسایی و کشته‌شدن سلول‌های آلوده ویروسی توسط CTL های $CD8^+$ افزایش می‌یابد. CTL های $CD8^+$ اختصاصی ویروس، پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های ویروس متصل به مولکول‌های MHC کلاس I را روی سطح سلول‌های آلوده شناسایی می‌نمایند (ما جزئیات شناسایی پپتید ـ MHC توسط سلول‌های T و کشتن سلول‌ها را به واسطهٔ CTL در فصول ۶ و ۱۱ بحث خواهیم کرد). بنابراین با افزایش مقدار MHC کلاس I سنتز شده توسط سلول آلوده به ویروس، اینترفرون‌های نوع I تعداد کمپلکس پپتید ویروسی ـ MHC کلاس I را بر سطح سلول افزایش می‌دهند و در نتیجه CTL ها می‌توانند آنها را شناسایی و به آنها پاسخ دهند. نتیجه نهایی، افزایش کشتن سلول‌های آلوده به ویروس و از بین‌رفتن عفونت‌های ویروسی می‌باشد.

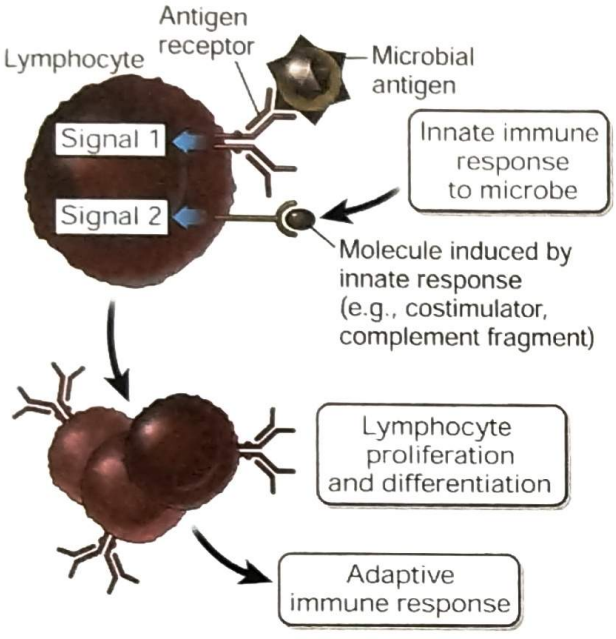
بنابراین فعالیت‌های اصلی اینترفرون نوع I به صورت هماهنگ با یکدیگر علیه عفونت‌های ویروسی مبارزه می‌نمایند. بیماران مبتلا به بیماری شدید COVID-19 ایجاد شده توسط ویروس SARS-CoV-2 اغلب نقایصی را

در اینترفرون نوع I نشان می‌دهند. در حدود ۱۰ درصد بیماران با بیماری شدید اتوآنتی‌بادی‌هایی را بر علیه اینترفرون نوع I خود تولید می‌کنند (که ممکن است عفونت را پیش‌بینی کند)، و ۳/۵ تا ۴ درصد دیگر موتاسیون‌های ارثی دارند که تولید IFNI یا سیگنالینگ آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. موش‌های حذف ژن شدهٔ فاقد پذیرنده برای اینترفرون‌های نوع I به عفونت‌های ویروسی مستعد می‌باشند. IFN-α به عنوان یک عامل ضدویروس در برخی اشکال هپاتیت ویروسی استفاده بالینی می‌شود. IFN-α همچنین جهت درمان برخی تومورها احتمالاً به دلیل تقویت فعالیت CTL یا ممانعت از تکثیر سلول استفاده می‌شود. IFN-β جهت درمان مالتیپل اسکلروزیس به کار می‌رود اما مکانیسم اثرات سودمند آن در این بیماری مشخص نمی‌باشد.

حفاظت در برابر ویروس‌ها تا حدودی به دلیل فعال‌شدن مسیرهای داخلی (intrinsic) مرگ آپوپتوزی در سلول‌های آلوده و افزایش حساسیت به القاءکننده‌های خارجی (extrinsic) آپوپتوز می‌باشد. پروتئین‌های ویروسی سنتز شده در سلول‌های آلوده ممکن است بد تا خورده (misfolded) باشند و تجمع آنها یک پاسخ پروتئینی تا نخورده را تحریک می‌کند. اگر تجمع پروتئین بد تا خورده اصلاح نشود ممکن است به آپوپتوز سلول‌های آلوده منتهی شود. علاوه بر این سلول‌های آلوده ویروسی به آپوپتوز القاءشده با TNF حساس می‌باشند. مقدار زیادی TNF علاوه بر اینترفرون‌های نوع I، توسط سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید و ماکروفاژها در پاسخ به عفونت‌های ویروسی ساخته می‌شود. پذیرندهٔ نوع TNF I هر دو مسیر پیش‌التهابی و پیش آپوپتوزی را به کار می‌گیرد، و عفونت ویروسی می‌تواند این تعادل را به سمت آپوپتوز تغییر دهد.

تحریک ایمنی آداپتیو

پاسخ ایمنی ذاتی سیگنال‌هایی تولید می‌کند که به صورت هماهنگ با آنتی‌ژن، تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T و B اختصاصی آنتی‌ژن را تحریک می‌نماید. به علت اینکه پاسخ ایمنی ذاتی دفاع اولیه علیه میکروب‌ها را ایجاد می‌نماید، پاسخ ایمنی آداپتیو را نیز به راه می‌اندازد. فعال‌شدن لنفوسیت‌ها نیازمند دو سیگنال مجزا می‌باشد، اولین سیگنال آنتی‌ژن و سیگنال دوم مولکول‌هایی هستند که



شکل ۱۹-۴. تحریک ایمنی آداپتیو توسط پاسخ‌های ایمنی ذاتی. شناسایی آنتی‌ژن توسط لنفوسیت‌ها، سیگنال ۱ برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها را فراهم می‌کند و مولکول‌های القاء شده در سلول‌های میزبان در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها، سیگنال ۲ را ایجاد می‌کنند. در این شکل، لنفوسیت‌ها، سلول‌های B هستند اما همین اصول درباره لنفوسیت‌های T صادق است. ماهیت سیگنال‌های دوم برای لنفوسیت‌های B و T متفاوت است و در فصول بعدی شرح داده می‌شوند.

در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها یا سلول‌های آسیب دیده تولید می‌شوند (شکل ۱۹-۴). این عقیده، **فرضیه دو سیگنال** (two-signal hypothesis) جهت فعال‌شدن لنفوسیت نامیده می‌شود. ضرورت حضور آنتی‌ژن (سیگنال ۱) این اطمینان را ایجاد می‌نماید که پاسخ ایمنی ایجاد شده اختصاصی می‌باشد. ضرورت حضور سیگنال‌های اضافی ایجاد شده توسط واکنش‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها (سیگنال ۲) تضمین می‌کند که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو زمانی القاء شوند که یک عفونت خطرناک حضور داشته باشد و زمانی که لنفوسیت‌ها آنتی‌ژن‌های بی‌ضرر همچون آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌نمایند، فعال نشوند. مولکول‌های تولید شده در طی واکنش‌های ایمنی ذاتی که به عنوان سیگنال‌های دوم برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها عمل می‌نمایند شامل کمک محرک‌ها (برای سلول‌های T)،

سایتوکاین‌ها (برای سلول‌های T و B) و فرآورده‌های شکسته شدهٔ کمپلمان (برای سلول‌های B) می‌باشند. ما به ماهیت سیگنال‌های دوم برای فعال شدن لنفوسیت‌ها در فصول ۹ و ۱۲ اشاره خواهیم کرد.

سیگنال‌های دوم تولید شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌های مختلف، نه تنها شدت پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بعدی را افزایش می‌دهد بلکه ماهیت پاسخ آداپتیو را تحت تأثیر قرار می‌دهد. عملکرد اصلی ایمنی با واسطه سلول T، فعال کردن ماکروفاژها جهت کشتن میکروب‌های داخل سلولی و القای پاسخ‌های التهابی حاد قوی است؛ بنابراین یک جمعیت به اندازه کافی بزرگ از فاگوسیت‌ها به جایگاه عفونت فرا خوانده می‌شوند. زمانی که سلول‌های دندریتیک یا فاگوسیت‌ها با میکروب‌ها برخورد می‌کنند، TLR ها و سایر پذیرنده‌های شناساگر الگو باعث تحریک ترشح سایتوکاین‌ها می‌شود و بروز ملکول‌هایی را به نام کمک محرک‌ها بر روی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن القا می‌کنند، که همه این موارد فعال‌شدن سلول T را افزایش می‌دهند (فصل ۹ را ببینید). بنابراین در ماکروفاژها پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها پاسخ سلول T آداپتیو را تحریک می‌کند که به ماکروفاژها جهت تخریب چنین میکروب‌هایی کمک می‌کند.

در مقابل، تعداد زیادی از میکروب‌های خارج سلولی که وارد خون می‌شوند، مسیر آلترناتیو کمپلمان را فعال می‌نمایند، و برخی از محصولات پروتئولیتیک حاصل از فعال‌شدن کمپلمان تولید آنتی‌بادی‌ها توسط لنفوسیت‌های B را افزایش می‌دهند (فصل ۱۲ را ببینید). این آنتی‌بادی‌ها باکتری‌ها را اپسونیزه می‌کنند و در نتیجه باعث پیشبرد فاگوسیتوز میکروب‌ها توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها یا کشتن میکروب‌ها توسط مکانیسم‌های وابسته به کمپلمان می‌شوند. بنابراین میکروب‌های با منشأ خونی (blood-borne)، نوعی از پاسخ ایمنی ذاتی (فعال‌سازی کمپلمان) را القاء می‌کنند که پاسخ ایمنی آداپتیو طراحی شده برای ریشه کنی پاتوژن‌های خارج سلولی را تحریک کند.

سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌ها در جریان پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها یا آسیب سلولی، تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها را در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو تحریک می‌نمایند. نمونه‌هایی از سایتوکاین‌های ترشح شده در طول واکنش‌های ایمنی ذاتی که روی سلول‌های B، سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T عمل می‌نمایند، در اینجا ذکر می‌شود. قبلاً به این سایتوکاین‌ها اشاره کردیم و جزئیات نقش آنها در پاسخ‌های لنفوسیت در فصول بعدی بحث خواهد شد.

- IL-12 تمایز سلول‌های $CD4^+$ T بکر به زیر ردهٔ Th1 سلول‌های اجرایی (فصل ۱۰ را ببینید) و تمایز سلول‌های $CD8^+$ T بکر را به CTLها تحریک می‌کند.
- IL-1، IL-6 و IL-23 تمایز سلول‌های $CD4^+$ T بکر به زیر ردهٔ Th17 سلول‌های اجرایی را تحریک می‌نمایند (فصل ۱۰ را ببینید).
- IL-25، IL-33 و TSLP تمایز سلول‌های $CD4^+$ T بکر را به زیر ردهٔ Th2 سلول‌های اجرایی تحریک می‌کنند.
- IL-15 بقای سلول‌های $CD8^+$ T خاطره‌ای را افزایش می‌دهد.
- IL-6 بقای پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی را افزایش می‌دهد (فصل ۱۲ را ببینید).

ادجوانت‌ها (Adjuvants) موادی هستند که می‌بایست همراه با آنتی‌ژن‌های پروتئینی خالص تجویز شوند تا پاسخ‌های ایمنی قوی وابسته به سلول T را برانگیزند (فصل ۶ را مشاهده نمائید). این مواد از طریق تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی در جایگاه مواجهه با آنتی‌ژن عمل می‌نمایند که ایمنی آداپتیو بعدی را افزایش می‌دهند. ادجوانت‌ها در ایمونولوژی تجربی و در واکسن‌های بالینی مفید می‌باشند. تعداد زیادی از ادجوانت‌های مورد استفاده در آزمایش‌های تجربی، فرآورده‌های میکروبی همچون مایکوباکتریوم کشته شده و LPS می‌باشند که TLR ها را درگیر می‌نمایند. رایج‌ترین ادجوانت مورد استفاده در واکسن‌های انسان، آلوم می‌باشد که از هیدروکسید آلومینیوم یا فسفات آلومینیوم تشکیل شده است و ممکن است از طریق فعال کردن اینفلامازوم عمل کند. CPG، که لیگاند TLR9 است، در برخی از واکسن‌های ویروس هپاتیت B استفاده می‌شود. در بین اثرات مهم آنها، ادجوانت‌ها سلول‌های دندریتیک را فعال می‌نمایند تا مولکول‌های MHC بیشتری بیان نمایند که جزئی از آنتی‌ژن (سیگنال ۱) می‌باشند که سلول‌های T آنها را

شناسایی می‌نمایند. ادجوانت‌ها همچنین بروز کمک محرک‌ها (سیگنال ۲) و سایتوکاین‌های مورد نیاز برای فعال شدن سلول T را افزایش می‌دهند و مهاجرت سلول‌های دندریتیک به گره‌های لنفی، مکانی که سلول‌های T در آنجا مستقر هستند، را تحریک می‌نمایند.

مکانیسم‌های محدود کنندهٔ پاسخ‌های ایمنی ذاتی

گستردگی و طول مدت پاسخ ایمنی ذاتی توسط انواعی از مکانیسم‌های مهاری تنظیم می‌شوند که آسیب‌رسانی بالقوه به بافت‌ها را محدود می‌سازد. در حالی که پاسخ التهابی جهت حفاظت علیه میکروب‌ها با اهمیت می‌باشد، این پاسخ دارای توانایی ایجاد آسیب بافتی و بیماری نیز می‌باشد. چندین مکانیسم جهت ایجاد یک وقفه در التهاب ایجاد شده‌اند و این مکانیسم‌ها همزمان با آغاز التهاب یا مدت زمان کوتاهی پس از آغاز التهاب نقش ایفاء می‌نمایند. علاوه بر این محرک‌های آغازکنندهٔ تعداد زیادی از این مکانیسم‌های کنترلی شامل PAMP ها و DAMP های مشابهی می‌باشند که التهاب را القاء می‌کنند. ماگروه منتخبی از این مکانیسم‌های تنظیمی را شرح خواهیم داد.

IL-10 سایتوکاینی است که توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک تولید می‌شود و فعال‌شدن این سلول‌ها را مهار می‌نماید. IL-10 تولید سایتوکاین‌های التهابی متعددی را توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فعال شده از جمله IL-1، TNF و IL-12 مهار می‌نماید. به دلیل اینکه IL-10 هم توسط ماکروفاژها و DCها تولید می‌شود و هم اعمال این سلول‌ها را مهار می‌نماید، بنابراین این سایتوکاین یک مثال از تنظیم‌کنندهٔ فیدبکی منفی می‌باشد. ماکروفاژهای فعال شده از مسیر آلترناتیو، IL-10 بیشتری نسبت به ماکروفاژهای فعال شده از مسیر کلاسیک تولید می‌کنند. IL-10 همچنین توسط برخی انواع سلولی غیرلنفاوی (مثل کراتینوسیت‌ها) تولید می‌شود. IL-10 همچنین توسط سلول‌های T تنظیمی تولید می‌شود. ما جزئیات مربوط به IL-10 در این زمینه را در فصل ۱۵ بحث خواهیم کرد. موتاسیون‌هایی که باعث از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) پذیرندهٔ IL-10 می‌شود منجر به ایجاد کولیت شدید در حال گسترش در کودکی می‌گردد.

ماکروفاژها یک آنتاگونیست طبیعی برای IL-1 تولید می‌نمایند که از نظر ساختاری مشابه IL-1 است و به پذیرنده‌های مشابهی متصل می‌شود اما از نظر بیولوژی غیرفعال می‌باشد. بنابراین به عنوان یک مهارکنندهٔ رقابتی IL-1 عمل می‌نماید. این آنتاگونیست به این جهت به نام **آنتاگونیست پذیرندهٔ IL-1 (IL-1RA)** نامیده می‌شود. سنتز IL-1RA توسط تعداد زیادی از محرک‌های مشابه که تولید IL-1 را القاء می‌نمایند، تحریک می‌شود. برخی مطالعات در موش‌های فاقد IL-1RA پیشنهاد می‌کند که این سایتوکاین مهاری جهت پیشگیری از بیماری‌های التهابی مفاصل و سایر بافت‌ها، و همچنین یک بیماری نادر که به علت نقص ژنتیکی IL-1RA در انسان‌ها می‌باشد و با التهاب شدید استخوان و پوست مشخص می‌شود، مورد نیاز می‌باشد. IL-1RA نوترکیب به عنوان یک داروی مؤثر در درمان آرتریت روماتوئید و سندرم‌های تب فامیلیال که در آن تولید IL-1 دچار بی‌تنظیمی شده است، گسترش یافته است. تنظیم التهاب با واسطهٔ IL-1 همچنین توسط بروز پذیرندهٔ نوع II انجام می‌شود. این پذیرنده به IL-1 متصل می‌شود اما سیگنال فعال کننده ایجاد نمی‌نماید. این پذیرنده احتمالاً به عنوان یک "تله" (decoy) عمل می‌کند که به صورت رقابتی اتصال IL-1 به پذیرندهٔ سیگنال‌رسان نوع I را مهار می‌نماید.

چندین مسیر سیگنال‌رسانی تنظیمی منفی که سیگنال‌های فعال‌کنندهٔ تولید شده توسط پذیرنده‌های شناساگر الگو و سایتوکاین‌های التهابی را متوقف می‌کنند، وجود دارد. پروتئین‌های مهار کننده سیگنال‌رسانی سایتوکاین (suppressor of SOCS cytokine signaling)، مهارکننده‌های مسیرهای سیگنال‌رسان JAK-STAT متصل به پذیرنده‌های سایتوکاین می‌باشند. سیگنال‌رسانی TLR در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بروز پروتئین‌های SOCS را القاء می‌نمایند که پاسخ‌های این سلول‌ها به سایتوکاین‌های اگزوژن همچون اینترفرون‌های نوع I را محدود می‌سازد. پاسخ‌های پیش التهابی سلول‌ها به سیگنال‌رسانی TLR به صورت منفی توسط SHP-1 که یک پروتئین فسفاتاز داخل سلولی تنظیم‌کنندهٔ منفی چندین مسیر سیگنال‌رسان وابسته به تیروزین کیناز در لنفوسیت‌هاست، تنظیم می‌شود.

نمونه‌های دیگری از کینازها و فسفاتازها که سیگنال‌رسانی TLR، NLR و RLR را مهار می‌نمایند و نیز RNAهای مهاری کوچک که تولید بسیاری از میانجی‌های ایمنی ذاتی را مهار می‌کنند، وجود دارد.

خلاصه

- سیستم ایمنی ذاتی خط دفاعی اولیهٔ میزبان علیه میکروب‌ها را قبل از پاسخ‌های ایمنی آداپتیو که نیازمند زمان کافی است به وجود می‌آورد. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی پیش از برخورد با میکروبها وجود دارند. اجزاء سلولی سیستم ایمنی ذاتی شامل سدهای اپی‌تلیال، لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، لنفوسیت‌ها با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی غیرمتغیر و ماست‌سل‌ها) می‌باشند.
- سیستم ایمنی ذاتی از پذیرنده‌های شناساگر الگو همراه با سلول که بر روی غشاءهای پلاسمایی و اندوزومی و در سیتوزول وجود دارد استفاده می‌نماید تا ساختارهایی به نام الگوی‌های مولکولی همراه با پاتوژن (PAMPs) را که بین میکروب‌ها مشترک هستند و بر روی سلول‌های پستانداران حضور ندارند، شناسایی کند. PAMP ها غالباً جهت بقای میکروب‌ها ضروری می‌باشند و بنابراین توانایی میکروب‌ها برای گریز از شناسایی توسط سلول‌های ایمنی ذاتی از طریق ایجاد موتاسیون یا عدم بروز این مولکول‌ها محدود می‌شود. همچنین این پذیرنده‌ها مولکول‌های ساخته شده توسط میزبان را که بروز یا جایگاه آنها نشان‌دهندهٔ آسیب سلولی است، شناسایی می‌نمایند؛ این مولکول‌ها الگوهای مولکولی همراه با آسیب (DAMPs) نامیده می‌شوند.
- TLR های موجود بر سطح سلول و در اندوزوم‌ها یک خانوادهٔ مهم از پذیرنده‌های شناساگر الگو می‌باشند که انواع وسیعی از لیگاندها از جمله اجزای دیوارهٔ سلولی باکتریایی و اسیدهای نوکلئیک میکروبی را شناسایی می‌نمایند. پذیرنده‌های سیتوزولی شناساگر الگو نیز وجود دارند که مولکول‌های میکروبی را شناسایی می‌نمایند. این پذیرنده‌ها شامل RLRها (retinoic acid-inducible gene (RIG)-like receptors) که RNA ویروسی را شناسایی می‌نمایند، CDSها (cytosolic DNA sensors) که DNA میکروبی را شناسایی می‌کنند. NLRها (NOD-like receptors)، که اجزاء دیوارهٔ سلولی باکتری را شناسایی می‌کنند و همچنین به عنوان اجزاء شناسایی کننده بسیاری از اینفلامازوم‌ها مطرح هستند، می‌باشند.
- پذیرنده‌های شناساگر الگو از جمله TLR ها، NLRها و RLR ها با ارسال سیگنال، فاکتور نسخه‌برداری NF-κB را فعال می‌نمایند که بروز سایتوکاین‌ها، کمک‌محرک‌ها و سایر ملکول‌های درگیر در التهاب را تحریک می‌کنند. همچنین فاکتورهای نسخه‌برداری IRF (interferon response factor) را فعال می‌کنند که بروز ژن‌های اینترفرون نوع I (IFN) ضدویروسی را تحریک می‌کنند.
- اینفلامازوم، یک مجموعه آنزیمی تخصصی دارای کاسپاز- ۱ است که در پاسخ به طیف وسیعی از PAMP ها و DAMP ها تشکیل می‌شود و از ساختارهای شناسایی کننده، که اغلب پروتئین‌های خانواده NLR هستند، یک آداپتور و آنزیم کاسپاز-۱ تشکیل شده است. عملکرد اصلی اینفلامازوم تولید اشکال فعال سایتوکاین‌های التهابی IL-1 و IL-18 می‌باشد.
- پردازش پروتئین سیتوزولی گاسدرمین به طریق پروتئولیتیک و به واسطه اینفلامازوم منجر به تشکیل منافذ غشایی شده که به عنوان مجرایی برای آزادسازی IL-1 از سلول بوده و همچنین منجر به مرگ سلولی اسموتیک به نام پیروپتوزیس می‌گردد.
- مولکول‌های اجرایی محلول ایمنی ذاتی در پلاسما یافت می‌شوند و شامل پنتراکسین‌ها (مثل CRP)، کولکتین‌ها (مثل لکتین متصل شونده به مانوز [MBL]) و فیکولین‌ها می‌باشند. این مولکول‌ها به لیگاندهای میکروبی متصل می‌شوند و پاکسازی را از طریق مکانیسم‌های وابسته و مستقل از کمپلمان افزایش می‌دهند.
- سلول‌های لنفوئیدی ذاتی سلول‌های با مورفولوژی لنفوسیت و عملکردی مشابه با لنفوسیت‌های T هستند، اما پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T توزیع شده به صورت کلونال را بارز نمی‌کنند. سه زیرگروه ILCها سایتوکاین‌های مشابه سلول‌های T یاریگر Th1، Th2 و

Th17 را ترشح می‌کنند.

- سلول‌های NK، مشابه با لنفوسیت‌های T کشنده (CTLها) اعمال سایتوتوکسیک داشته و IFN-γ ترشح می‌کنند. دفاع در برابر میکروب‌های درون سلولی را میانجیگری می‌کنند و این عمل را با کشتن سلول‌های آلوده و تأمین منبعی از سایتوکاین فعال‌کنندهٔ ماکروفاژها یعنی IFN-γ انجام می‌دهند. شناسائی سلول‌های آلوده توسط سلول NK به وسیلهٔ مجموعه‌ای از پذیرنده‌های فعال‌سازی و مهاری تنظیم می‌شود. پذیرنده‌های مهاری مولکول‌های MHC کلاس I را شناسائی می‌کنند و به همین دلیل سلول‌های NK سلول‌های طبیعی میزبان را نمی‌کشند ولی سلول‌هائی راکه میزان بروز MHC کلاس I در آنها کاهش یافته است، نظیر سلول‌های آلوده به ویروس را از بین می‌برند.
- سیستم کمپلمان شامل چندین پروتئین پلاسمایی است که پی در پی فعال می‌شوند و از طریق شکست پروتئولیتیک، قطعاتی از پروتئین‌های C3 و C5 تولید می‌شوند که التهاب را پیش می‌برند یا اپسونیزه کردن و فاگوسیتوز میکروب‌ها را تحریک می‌نمایند. فعال‌شدن کمپلمان همچنین منجر به ایجاد منافذ غشایی می‌شود که برخی انواع باکتری‌ها را از بین می‌برد. سیستم کمپلمان بر روی سطوح میکروبی و نه سلول‌های طبیعی میزبان فعال می‌شود زیرا میکروب‌ها فاقد پروتئین‌های تنظیمی مهارکننده کمپلمان می‌باشند. در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، کمپلمان عمدتاً به صورت خود به خودی روی سطوح میکروبی و توسط MBL فعال می‌شود تا به ترتیب مسیرهای آلترناتیو و لکتین را آغاز کند.
- دو عملکرد اجرایی اصلی ایمنی ذاتی القای التهاب، شامل تحویل لکوسیت‌های کشندهٔ میکروب و مولکول‌های اجرایی محلول از خون به بافت‌ها و مهار عفونت ویروسی سلول‌ها عمدتاً از طریق اعمال ضدویروسی اینترفرون‌های نوع I می‌باشد. هر دو نوع مکانیسم اجرایی توسط PAMP ها و DAMP ها القاء می‌شوند.
- چندین سایتوکاین تولید شده عمدتاً توسط ماکروفاژهای فعال، سلول‌های دندریتیک (DC)، و سایر سلول‌های ایمنی ذاتی التهاب را میانجی‌گری می‌نمایند. فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) و IL-1 سلول‌های اندوتلیال را فعال می‌کنند، تولید کموکاین را تحریک می‌نمایند و تولید نوتروفیل توسط مغز استخوان را افزایش می‌دهند. هر دو سایتوکاین IL-1 و TNF تولید IL-6 را القاء می‌نمایند و هر سه سایتوکاین اثرات سیستمیک از جمله تب و سنتز پروتئین‌های فاز حاد توسط کبد را میانجی‌گری می‌نمایند. IL-12 و Il-18 تولید سایتوکاین فعال‌کنندهٔ ماکروفاژ با نام IFN-γ توسط سلول‌های NK و سلول‌های T را تحریک می‌نمایند. این سایتوکاین‌ها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به کلاس‌های مختلف میکروب‌ها عمل می‌نمایند و برخی (IL-1، IL-6، IL-12 و IL-18) پاسخ‌های ایمنی آداپتیو دنبال‌کنندهٔ پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تغییر می‌دهند.
- نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها (پیش‌ساز ماکروفاژهای بافتی) در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی از خون به جایگاه‌های التهابی مهاجرت می‌نمایند. این مهاجرت به دلیل اثرات سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های بافتی تحریک شده با PAMP و DAMP می‌باشد.
- نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها میکروب‌ها را فاگوسیتوز کرده و با تولیدگونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، اکسید نیتریک و آنزیم‌ها در فاگولیزوزوم‌ها آنها را می‌کشند. ماکروفاژها سایتوکاین‌هایی نیز تولید می‌کنند که سبب ایجاد التهاب و ترمیم بافت در جایگاه‌های عفونت می‌شوند. فاگوسیتها برای شناسایی و پاسخ‌دهی در برابر فرآورده‌های میکروبی از پذیرنده‌های بسیار مختلفی استفاده می‌کنند که شامل TLRها، لکتین‌های نوع C، پذیرنده‌های رفتگر و پذیرنده‌های N فرمیل متیونین ـ لوسین ـ فنیل‌آلانین هستند.
- مولکول‌های تولید شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی، ایمنی آداپتیو را تحریک می‌کنند و ماهیت پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را تحت تأثیر قرار می‌دهند. سلول‌های دندریتیک فعال شده توسط میکروب‌ها، سایتوکاین‌ها و کمک محرک‌هایی تولید می‌نمایند که فعال‌شدن سلول T و تمایز به سلول‌های T اجرایی را افزایش می‌دهند. قطعات کمپلمان تولید شده توسط مسیر آلترناتیو، سیگنال‌های ثانویه برای فعال‌شدن سلول B و تولید

آنتی‌بادی فراهم می‌کنند.

- پاسخ‌های ایمنی ذاتی توسط مکانیسم‌های فیدبکی منفی تنظیم می‌شوند که آسیب‌رسانی بالقوه به بافت‌ها را محدود می‌نمایند. IL-10 سایتوکاینی است که توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک تولید می‌شود و فعال‌شدن ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را مهار می‌نماید. ترشح سایتوکاین التهابی توسط فرآورده‌های ژن اتوفاژی تنظیم می‌شود. مسیرهای سیگنال‌رسان منفی، سیگنال‌های فعال‌کننده تولید شده توسط پذیرنده‌های شناساگر الگو و سایتوکاین‌های التهابی را بلوک می‌کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Ma Z, Ni G, Damania B. Innate sensing of DNA virus genomes. *Annu Rev Virol.* 2018;5:341–362.

*Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1-beta. *Mol Cell.* 2002;10:417–426 *(The first description of the molecular structure and function of an inflammasome.)*

*Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway Jr CA. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997;388:394–397 *(The first demonstration that activation of an innate pattern recognition receptor induced expression of molecules required for initiation of adaptive immune responses.)*

Osorio F, Reis e Sousa C, Myeloid C-type lectin receptors in pathogen recognition and host defense. *Immunity.* 2011;34:651–664.

Place DE, Kanneganti TD. Recent advances in inflammasome biology. *Curr Opin Immunol.* 2018;50:32–38.

*Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HEJ and C57BL/10SCCR mice: mutations in TLR4 gene. *Science.* 1998;282:2085-2088. *(The first demonstration that bacterial lipopolysaccharide, a potent inducer of innate immune responses, binds to a TLR. Beutler received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/beutler/lecture.*)*

Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:477–489.

Tan X, Sun L, Chen J, Chen ZJ. Detection of microbial infections through innate immune sensing of nucleic acids. *Annu Rev Microbiol.* 2018;72:447–478.

Yoneyama M, Onomoto K, Jogi M, et al. Viral RNA detection by RIG-I-like receptors. *Curr Opin Immunol.* 2015;32:48–53.

Soluble Effector Molecules of Innate Immunity

Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:157–183.

Howard M, Farrar CA, Sacks SH. Structural and functional diversity of collectins and ficolins and their relationship to disease. *Semin Immunopathol.* 2018;40:75–85.

Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, Davidson DJ. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. *Nat Rev Drug Disc.* 2020;19:311–332.

Murugaiah V, Tsolaki AG, Kishore U. Collectins: innate immune pattern recognition molecules. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1204:75–127.

Cells of the Innate Immune System

Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood.* 2019;133:2178–2185.

Kadri N, Wagner AK, Ganesan S, et al. Dynamic regulation of NK cell responsiveness. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;395:95–114.

Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:159–175.

Lancaster CE, Ho CY, Hipolito VEB, et al. Phagocytosis: what's on the menu? (1). *Biochem Cell Biol.* 2019;97:21–29.

Lemke G. How macrophages deal with death. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:539–549.

Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:123–147.

Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:723–737.

Pattern Recognition Molecules

Chen G, Shaw MH, Kim YG, Nunez G. Nod-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:365–398.

Dambuza IM, Brown GD. C-type lectins in immunity: recent developments. *Curr Opin Immunol.* 2015;32:21–27.

Evavold CL, Kagan JC. Inflammasomes: threat-assessment organelles of the innate immune system. *Immunity.* 2019;51:609–624.

Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell.* 2020;180:1044–1066.

Goubau D, Deddouche S, Reis e Sousa C. Cytosolic sensing of viruses. *Immunity.* 2013;38:855–869.

Hornung V, Latz E. Intracellular DNA recognition. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:123–130.

Hu MM, Shu HB. Innate immune response to cytoplasmic DNA: mechanisms and diseases. *Annu Rev Immunol.* 2019;38:79–98.

Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011;34:637–650.

Kesavardhana S, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Caspases in cell death, inflammation, and gasdermin-induced pyroptosis. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:567–595.

Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell.* 2014;157:1013–1022.

*Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults. *Cell.* 1996;86:973-983. *(The discovery that the Drosophila signaling protein Toll and its ligand are required for antifungal immunity in the fly led to the elucidation of Toll-like receptors as fundamental components in mammalian innate immunity. Hoffmann received the Nobel Prize for this discovery. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/hoffmann/lecture.*)*

Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A. Heterogeneity of neutrophils. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:255–265.
Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:134–147.
Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med*. 2015;21:698–708.
Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell*. 2018;174:1054–1066.
Zhou J, Tian Z, Peng H. Tissue-resident NK cells and other innate lymphoid cells. *Adv Immunol*. 2020;145:37–53.
Zook EC, Kee BL. Development of innate lymphoid cells. *Nat Immunol*. 2016;17:775–782.

Functional Responses of Innate immunity: Inflammation, Cell Death, and Antiviral Responses

Abe T, Marutani Y, Shoji I. Cytosolic DNA-sensing immune response and viral infection. *Microbiol Immunol*. 2019;63:51–64.
Hornung V, Hartmann R, Ablasser A, Hopfner KP. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:521–528.
Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:159–175.
Liu X, Lieberman J. Knocking 'em dead: pore-forming proteins in immune defense. *Annu Rev Immunol*. 2020;39:455–485.
Majzoub K, Wrensch F, Baumert TF. The innate antiviral response in animals: an evolutionary perspective from flagellates to humans. *Viruses* 2019;11:758.
Netea MG, Dominguez-Andres J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:375–388.
Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:493–518.

Diseases Caused by Innate Immunity

Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840–851.
Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18:832–842.
Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:222–237.

جدول ۱-۳. مولکول‌های چسبندگی لکوسیت ـ اندوتلیال اصلی

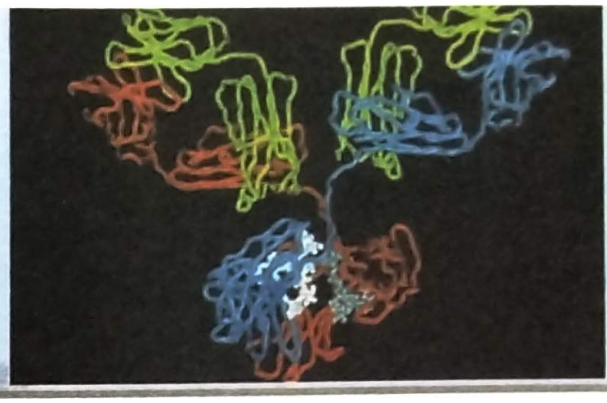
خانواده	مولکول	توزیع	لیگاند (مولکول؛ نوع سلول)
سلکتین	(CD62P) P-selectin	اندوتلیوم فعال شده توسط هیستامین یا ترومبین	سیالیل لوئیس X روی PSGL-1 و سایر گلیکوپروتئین‌ها؛ نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (اجرایی، خاطره‌ای)
	(CD62E) E-selectin	اندوتلیوم فعال شده توسط سایتوکاین‌ها (IL-1, TNF)	سیالیل لوئیس X (برای مثال CLA-1) روی گلیکوپروتئین‌ها؛ نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (اجرایی، خاطره‌ای)
	(CD62L) L-selectin	نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (بکر و خاطره‌ای مرکزی)، سلول‌های B (بکر)	سیالیل لوئیس PNAd/X روی GlyCAM-1، CD34، MadCAM-1، سایرین؛ اندوتلیوم (HEV)
اینتگرین	(CD11aCD18) LFA-1	نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (بکر، اجرایی، خاطره‌ای)، سلول‌های B (بکر)	ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102)؛ اندوتلیوم (با فعال‌شدن سایتوکاینی تنظیم افزایشی می‌یابند).
	(CD11bCD18) Mac-1	نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک	ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102)؛ اندوتلیوم (با فعال‌شدن سایتوکاینی تنظیم افزایش می‌یابند).
	(CD49aCD29) VLA-4	مونوسیت‌ها، سلول‌های T (بکر، اجرایی، خاطره)	VCAM-1 (CD106)؛ اندوتلیوم (با فعال‌شدن سایتوکاینی تنظیم افزایشی می‌یابند).
	(CD49dCD29) $\alpha_4\beta_7$	مونوسیت‌ها، سلول‌های T (لانه‌گزینی روده‌ای، بکر، اجرایی، خاطره‌ای)، سلول‌های B (لانه‌گزینی روده‌ای)	VCAM-1 (CD106)، MadCAM-1؛ اندوتلیوم در روده و بافت‌های لنفاوی همراه روده

CLA-1, cutaneous lymphocyte antigen 1; GlyCAM-1, glycan-bearing cell adhesion molecule 1; HEV, high endothelial venule; ICAM-1, intracellular adhesion molecule 1; IL-1, interleukin-1; LFA-1, leukocyte function-associated antigen 1; MadCAM-1, mucosal addressin cell adhesion molecule 1; PNAd, peripheral node addressin; PSGL-1, P-selectin glycoprotein ligand 1; TNF, tumor necrosis factor; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1; VLA-4, very late antigen 4.

سلول‌های اندوتلیال پوشاننده وریدچه‌های پس مویرگی را میانجی‌گری می‌کنند (جدول ۱-۳). دومین‌های (domains) خارج سلولی سلکتین‌ها مشابه لکتین‌های نوع C (C-type lectins) هستند که به دلیل متصل‌شدن به ساختارهای کربوهیدراتی (لکتین‌ها پروتئین‌های متصل شونده به کربوهیدرات می‌باشند) به صورت وابسته به کلسیم، به این نام خوانده می‌شوند. سلکتین‌ها و لیگاندهای آنها بر سطح لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند. به گونه‌ای مهم، بیان سلکتین‌ها و لیگاندهای آنها تحت اثر سایتوکاین‌های تولید شده در موضع آسیب و عفونت افزایش می‌یابد و این یکی از مکانیسم‌هایی است که منجر به فراخونی لکوسیت‌ها به موضع التهاب می‌شود.

سلول‌های اندوتلیال دو نوع از سلکتین‌ها به نام **P-selectin** (CD62P) و **E-selectin** (CD62E) را بارز می‌کند. P-selectin به این دلیل نامیده می‌شود که اولین بار روی پلاکت‌ها یافت شد و این مولکول در گرانول‌های سیتوپلاسمی سلول‌های اندوتلیال ذخیره می‌شود و در پاسخ به هیستامین ترشح شده از ماست‌سل‌ها و ترومبین تولید

فصل
۵



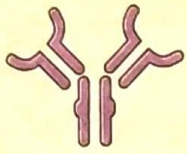
آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها

ساختار آنتی‌بادی ۱۵۸
ویژگی‌های کلی ساختار آنتی‌بادی ۱۵۸
ویژگی‌های ساختاری مناطق متغیر آنتی‌بادی‌ها ... ۱۶۳
ویژگی‌های ساختاری مناطق ثابت آنتی‌بادی‌ها ... ۱۶۴
آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ۱۶۸
سنتز، به‌هم پیوستن و بروز مولکول‌های Ig ۱۷۲
نیمه‌عمر آنتی‌بادی‌ها ۱۷۴
اتصال آنتی‌بادی و آنتی‌ژن ۱۷۴
ماهیت آنتی‌ژن‌های بیولوژیک ۱۷۴
اساس ساختاری و شیمیایی اتصال به آنتی‌ژن ۱۷۷
ارتباط بین ساختار و عملکرد مولکول‌های آنتی‌بادی ۱۷۹
ویژگی‌های مرتبط با شناسایی آنتی‌ژن ۱۸۰
ویژگی‌های مرتبط با اعمال اجرایی ۱۸۱
خلاصه ۱۸۳

آنتی‌بادی‌ها، پروتئین‌های در گردشی هستند که در مهره‌داران در پاسخ به تماس با ساختارهای بیگانه که آنتی‌ژن نامیده می‌شوند، تولید می‌گردند، و میانجی‌های ایمنی هومورال بر علیه همه انواع میکروب‌ها هستند. آنتی‌بادی‌ها بسیار متنوع بوده و در شناسایی ساختارهای مولکولی بیگانه بسیار اختصاصی عمل می‌کنند. از آنجا که این پروتئین‌ها به عنوان مولکول‌های در گردش محافظت کننده بر علیه توکسین دیفتری کشف شدند، در ابتدا آنتی توکسین نامیده شدند. پس از درک این موضوع که پروتئین‌های مشابهی در برابر مواد بسیاری، نه فقط سموم میکروبی، تولید می‌شوند این پروتئین‌ها به نام عمومی **آنتی‌بادی‌ها** (antibodies) نامیده شدند. سپس موادی که باعث تولید آنتی‌بادی می‌شوند یا توسط آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند **آنتی‌ژن‌ها** (antigens) نامیده شدند. آنتی‌بادی‌ها، و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T (فصل ۷) دو دسته از مولکول‌هایی هستند که در سیستم ایمنی آداپتیو برای اتصال به آنتی‌ژنها به کار می‌روند (جدول ۱-۵). ملکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی (MHC) نیز به آنتی‌ژن‌های پپتیدی متصل می‌گردند اما خصوصیات آنها بسیار متفاوت بوده و عملکرد آنها ارائه پپتیدها به پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T است نه پاسخ به آنتی‌ژن‌ها به طریقی که آنتی‌بادی‌ها و پذیرنده‌های سلول T (TCR)، که به ترتیب بر سطح لنفوسیت‌های B و T حضور دارند، عمل می‌کنند (فصل ۶ را ببینید). آنتی‌بادی‌ها تقریباً یک قرن پیش از شناخته‌شدن پذیرنده‌های آنتی‌ژنی روی سطح سلول‌های T، کشف شدند و این مولکول‌ها در مقایسه با مولکول‌های MHC و TCR، به طیف وسیع‌تری از ساختمانهای آنتی‌ژنی اتصال می‌یابند و قدرت تمایز بیشتری بین آنتی‌ژنهای مختلف و نیز قویترین نیروی اتصالی با آنتی‌ژنها را دارند. در این فصل ساختمان آنتی‌بادی و ویژگیهای اتصال آن به آنتی‌ژن شرح داده می‌شود.

آنتی‌بادی‌ها تنها توسط سلول‌های ردهٔ لنفوسیتی B ساخته می‌شوند و به دو صورت وجود دارند: آنتی‌بادی‌های متصل به غشاء بر سطح لنفوسیت‌های B که به عنوان پذیرنده آنتی‌ژنی عمل می‌کنند و

جدول ۱-۵. ویژگی‌های اتصال آنتی‌ژن به مولکول‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن در سیستم ایمنی

ویژگی	ایمونوگلبولین (Ig)	پذیرندهٔ سلول T (TCR)[a]
		
ناحیهٔ اتصال‌یابنده به آنتی‌ژن	از سه CDR در دومین V_H و سه CDR در دومین V_L تشکیل شده است	از سه CDR در دومین‌های $V\alpha$ و سه CDR در دومین‌های $V\beta$ تشکیل شده است (در رایج‌ترین شکل TCR)
ماهیت آنتی‌ژنی که متصل می‌شود	ماکرومولکول‌ها (پروتئین‌ها، چربیها، پلی‌ساکاریدها) و مواد شیمیائی کوچک	کمپلکس‌های پپتید ـ MHC
ماهیت شاخص‌های آنتی‌ژنی مورد شناسایی	شاخص‌های خطی و فضایی ماکرومولکول‌ها و مواد شیمیائی مختلف	شاخص‌های خطی پپتیدها، تنها تعداد کمی اسید آمینه پپتید به یک مولکول MHC اتصال می‌یابد
میل پیوندی (affinity) اتصال به آنتی‌ژن	K_d:10^{-7}-10^{-11}M؛ میل پیوندی متوسط Igها در جریان پاسخ ایمنی افزایش می‌یابد	K_d:10^{-5}-10^{-7}M
سرعت اتصال و جداشدن	سرعت اتصال سریع ـ سرعت جداشدن متغیر	سرعت اتصال و جداشدن آهسته

a. ساختار و عملکرد مولکول‌های TCR به ترتیب در فصل ۷ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

علائم اختصاری: CDR، ناحیهٔ شاخص‌های مکمل؛ K_d، ثابت تجزیه؛ MHC، کمپلکس سازگاری بافتی اصلی؛ V_H، دومین متغیر زنجیرهٔ سنگین Ig؛ V_L، دومین متغیر زنجیرهٔ سبک Ig؛ $V\alpha$، $V\beta$، دومین‌های متغیر زنجیره‌های α و βمولکول TCR.

آنتی‌بادی‌های ترشحی، که عملکرد حفاظت علیه میکروب‌ها را دارند. شناسایی آنتی‌ژن توسط آنتی‌بادی‌های متصل به غشای سلول‌های B بکر، این لنفوسیت‌ها را فعال کرده و پاسخ ایمنی هومورال را آغاز می‌کند. سلول‌های B فعال شده، به پلاسماسل‌هایی تمایز می‌یابند که آنتی‌بادی‌های ترشحی با ویژگی‌های یکسانی را به همانند پذیرنده‌های آنتی‌ژنی ترشح می‌کنند. اشکال ترشحی آنتی‌بادی‌ها، در پلاسما (بخش مایع خون)، ترشحات مخاطی و در مایع میان بافتی حضور دارند. ***آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و همچنین به واسطهٔ عملکردهای اجرایی خود، به حذف آنتی‌ژن‌ها کمک می‌کنند.*** آنتی‌بادی‌های ترشح شده سموم میکروبی را خنثی کرده، از ورود و انتشار پاتوژن‌ها جلوگیری می‌کنند، و مکانیسم‌های اجرایی متعددی را جهت حذف آنتی‌ژن‌ها به راه می‌اندازند. همان‌طور که بعداً بحث خواهیم کرد، نواحی مختلف مولکول‌های آنتی‌بادی مسئول شناسایی آنتی‌ژن‌ها و همچنین بسیاری از عملکردهای اجرایی هستند، اما همهٔ اعمال آنتی‌بادی‌ها با شناسایی آنتی‌ژن اختصاصی آغاز می‌گردد.

حذف آنتی‌ژن اغلب به واکنش متقابل آنتی‌بادی با سایر اجزای سیستم ایمنی نیز نیازمند است که این اجزاء شامل مولکول‌هایی چون پروتئین‌های کمپلمان یا سلول‌هایی مثل فاگوسیت‌ها و ماست‌سل‌ها می‌باشند. اعمال اجرایی که توسط آنتی‌بادیها انجام می‌شوند عبارتند از: خنثی‌کردن میکروب‌ها یا فرآورده‌های سمی آنها، فعال‌کردن سیستم کمپلمان، اپسونیزه‌کردن پاتوژن‌ها به منظور افزایش فاگوسیتوز، سایتوتوکسیسیتهٔ سلولی با واسطه آنتی‌بادی که در آن آنتی‌بادیها سلول‌های عفونی شده را هدف قرار داده و جهت لیزشدن در اختیار سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی قرار می‌دهند و فعال‌شدن ماست‌سل توسط آنتی‌بادی جهت بیرون‌راندن کرم‌های انگلی. این اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها در فصل ۱۳ به تفصیل آمده است.

زمانی که خون جدا شده از افراد، پس از قرارگرفتن در لوله لخته می‌شود، آنتی‌بادی‌ها در بخش مایع موسوم به **سرم**

(serum) باقی می‌مانند. سرم فاقد فاکتورهای انعقادی (که در طی تشکیل لخته مورد استفاده قرار می‌گیرند) می‌باشد اما حاوی سایر پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشد. به سرمی که حاوی مقادیر قابل ملاحظه از ملکول‌های آنتی‌بادی برای اتصال به یک آنتی‌ژن خاص است معمولاً **آنتی‌سرم** (antiserum) گفته می‌شود. به مطالعه آنتی‌بادیها و واکنش آنها با آنتی‌ژن‌ها **سرم‌شناسی** (serology) اطلاق می‌گردد. غلظت مولکول‌های آنتی‌بادی اختصاصی برای یک آنتی‌ژن خاص در سرم را اغلب می‌توان با رقیق‌کردن متوالی سرم و تعیین آخرین رقتی از سرم که بعد از آن دیگر اتصال آنتی‌ژن - آنتی‌بادی شناسایی نمی‌شود، مشخص کرد. این فرآیند تعیین غلظت مواد با استفاده از سنجش رقت‌های سریالی، تیتراسیون نامیده می‌شود و به غلظتی از آنتی‌بادی که با این روش تعیین می‌گردد، تیتر می‌گویند. تیترهای بالا از ملکول‌های آنتی‌بادی اختصاصی برای آنتی‌ژن خاص نیازمند رقیق‌سازی بیشتر می‌باشد.

یک شخص ۷۰کیلوگرمی سالم و بالغ روزانه در حدود ۲ تا ۳ گرم آنتی‌بادی تولید می‌کند. تقریباً $\frac{۲}{۳}$ آنتی‌بادی‌های تولیدشده را آنتی‌بادیی به نام‌ایمونوگلبولین A (IgA) تشکیل می‌دهد که بیشتر آن از پلاسماسل‌های روده‌ای تولید شده و به درون لومن روده ترشح می‌شوند.

ساختار آنتی‌بادی

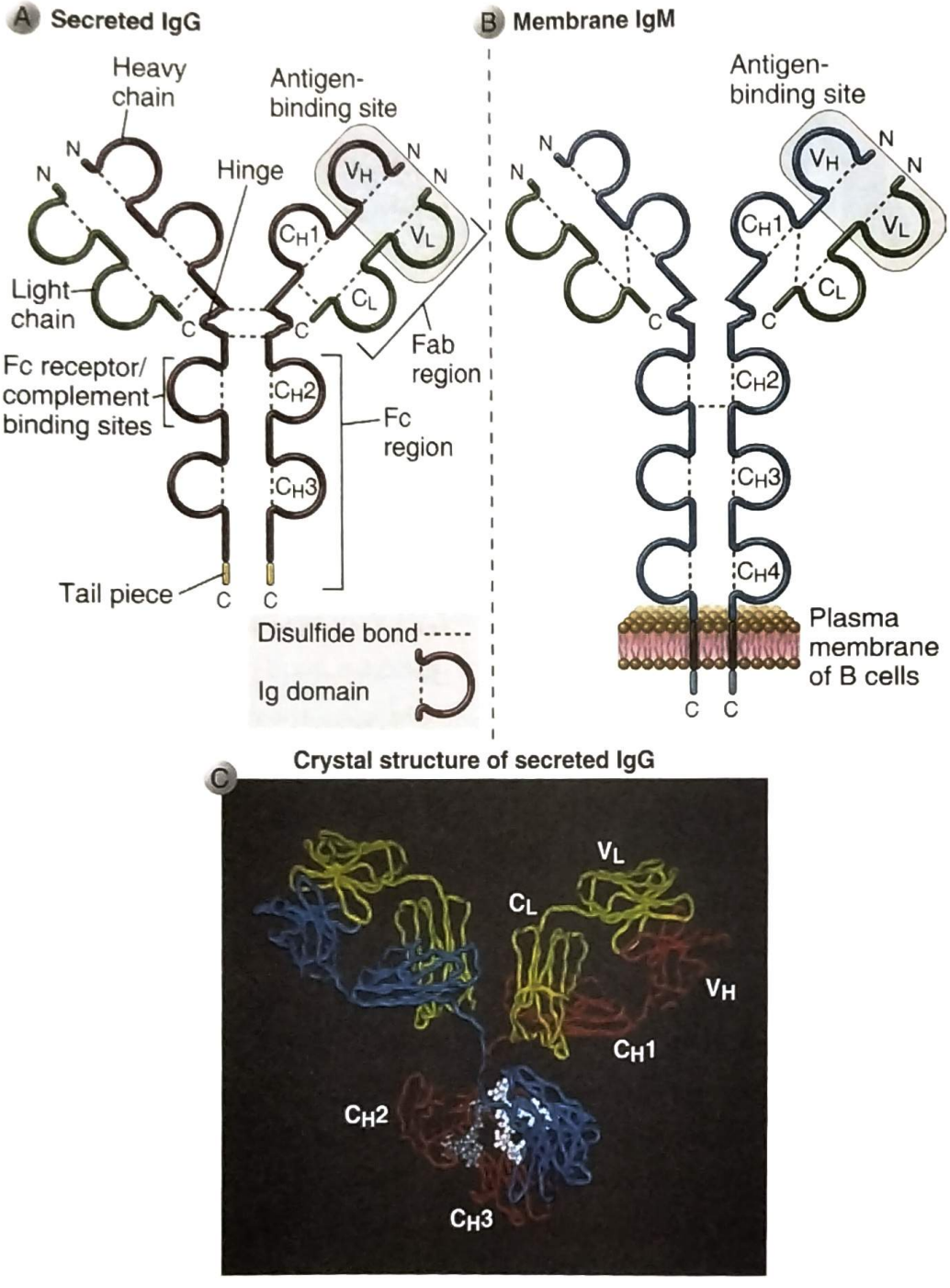
شناخت ساختار آنتی‌بادی‌ها، بینش خوبی از عملکرد آنتی‌بادی را فراهم نموده است. همچنین آنالیز ساختار آنتی‌بادی، پایه‌ای برای روشن شدن و توضیح مکانیسم‌های تنوع پذیرندهٔ آنتی‌ژنی فراهم آورده است، که به طور کامل در فصل ۸ مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

مطالعات اولیه در زمینه ساختار آنتی‌بادی‌ها بر روی آنتی‌بادی‌های خالص‌شده از خون افرادی که با آنتی‌ژن‌های گوناگونی ایمن‌شده بودند، انجام شد. با استفاده از این روشها، امکان تعیین دقیق ساختار آنتی‌بادی وجود نداشت زیرا در سرم آنتی‌بادی‌های مختلفی وجود دارند که هر یک توسط کلون‌های مختلف لنفوسیت‌های B که به نواحی (اپی‌توپ‌های) متفاوت یک آنتی‌ژن متصل می‌شوند، تولید می‌گردند. این مخلوط آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال نامیده می‌شوند. یک پیشرفت اساسی در زمینه تولید آنتی‌بادی‌ها که سبب روشن‌شدن ساختمان آنها شد، کشف بیماران مبتلا به مولتیپل‌میلوما، یک تومور مونوکلونال پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی، بود. این بیماران اغلب در خون و ادرارشان، مقادیر فراوانی از مولکول‌های آنتی‌بادی دارند که از نظر بیوشیمیایی کاملاً متشابه می‌باشند (به وسیلهٔ کلون سرطانی [neoplastic] تولید شده‌اند). ایمونولوژیست‌ها دریافتند که می‌توانند این آنتی‌بادی‌ها را خالص نمایند تا هموژن شوند و بعد آنها را تجزیه و تحلیل کنند. درک این موضوع که سلول‌های میلومایی یک نوع ایمونوگلبولین تولید می‌کنند، منجر به ابداع یک تکنولوژی بسیار مهم برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شد، که در این فصل توضیح داده می‌شود. دسترسی به جمعیت‌های همگنی از آنتی‌بادیها و پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی مونوکلونال، امکان آنالیز ساختاری دقیق مولکول‌های آنتی‌بادی و کلون‌کردن مولکولی ژن‌های آنتی‌بادی‌ها را تسهیل نمود. پیشرفت‌های عمده‌ای در درک ما از سیستم ایمنی آداپتیو به وجود آمده است.

ویژگی‌های کلی ساختار آنتی‌بادی

پروتئین‌های سرم یا پلاسما را می‌توان به طور فیزیکی بر اساس خاصیت حلالیتشان به دو گروه آلبومین و گلبولین تقسیم کرد و می‌توان آنها را بر اساس تفاوت در بار، به وسیلهٔ تکنیکی که الکتروفورز (electrophoresis) نامیده می‌شود، با دقت بیشتری از هم تفکیک کرد. در جداسازی الکتروفورتیک سرم یا پلاسما بیشتر آنتی‌بادیها از نظر سرعت حرکت در میدان الکتریکی در سومین گروه گلبولین‌ها قرار می‌گیرند، از این رو بر مبنای سومین حرف الفبای یونانی، **گاماگلبولین‌ها** نامیده می‌شوند (توجه شود که گاماگلبولین‌ها شامل تمام کلاس‌های آنتی‌بادی‌ها، که پیش از این توصیف شد، می‌باشند نه فقط کلاس IgG). نام رایج دیگر برای آنتی‌بادی با توجه به ایمنی بخش‌بودن قسمت گاماگلبولین سرم یا پلاسما، **ایمونوگلبولین (immunoglobulin [Ig])** است. در تمام قسمت‌های این کتاب واژه‌های *آنتی‌بادی* و *ایمونوگلبولین* به جای یکدیگر استفاده می‌شوند.

تمام مولکول‌های آنتی‌بادی خصوصیات ساختمانی یکسانی دارند اما در مناطق اتصال به آنتی‌ژن تفاوت‌های عمده‌ای را با یکدیگر نشان می‌دهند. این تفاوت‌ها در

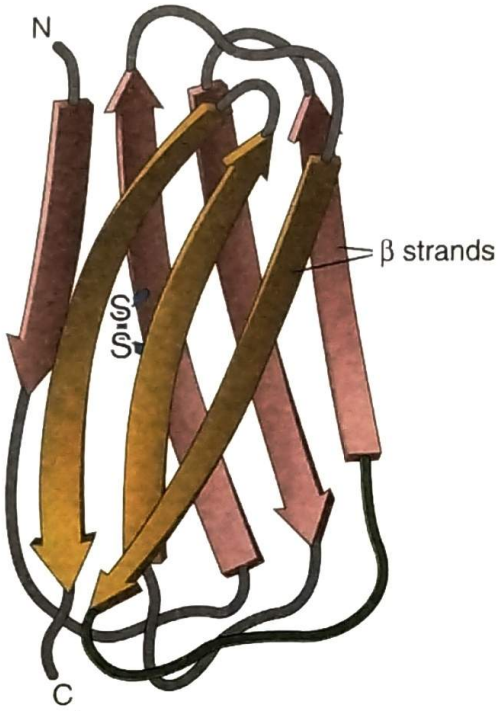


شکل ۱-۵. ساختار یک مولکول آنتی‌بادی. A. تصویر شماتیک یک مولکول IgG ترشحی. جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن از کنار هم قرارگرفتن دومین‌های متغیر زنجیره سبک (V_L) و زنجیره سنگین (V_H) تشکیل شده‌اند. نواحی ثابت زنجیره سنگین به نواحی دمی ختم می‌شوند. جایگاه اتصالی کمپلمان و پذیرنده F_C در مناطق ثابت زنجیره سنگین به طور تقریبی نشان داده شده است. B)تصویر شماتیک یک مولکول IgMغشائی بر سطح لنفوسیت **B.** مولکول IgM غشائی یک دومین ناحیه ثابت (C_H) از مولکول IgGبیشتر دارد و شکل غشائی آنتی‌بادی دارای بخش‌های غشاءگذر و درون سیتوپلاسمی در انتهای کربوکسیلی خود است که مولکول را به غشای پلاسمائی متصل می‌کند. **C.** ساختمان یک مولکول IgG انسان که به وسیله کریستالوگرافی اشعه X تعیین شده است. در این تصویر روبانی از مولکول ترشحی IgG، زنجیره‌های سبک به رنگ سبز و زنجیره‌های سنگین با رنگ‌های آبی و قرمز و کربوهیدرات‌هایی که به طور کووالان به پروتئین‌های زنجیره سنگین Ig متصل می‌باشند با رنگ خاکستری نشان داده شده‌اند. N و C در انتهاهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند. (Courtesy of Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine)

نواحی اتصال به آنتی‌ژن لازم است تا آنتی‌بادیهای مختلف توانایی اتصال به آنتی‌ژن‌های متعددی که از نظر ساختمانی با هم متفاوتند، را داشته باشند. در هر فرد میلیون‌ها کلون مختلف از سلول‌های B وجود دارد که هر یک از این کلون‌ها مولکول‌های آنتی‌بادی با جایگاه اتصال به آنتی‌ژن یکسان، ولی متفاوت از جایگاه اتصال آنتی‌بادی‌های تولید شده به وسیلهٔ سایر کلون‌ها، تولید می‌کنند. اعمال اجرایی و خواص فیزیکوشیمیایی مشترک آنتی‌بادی‌ها مربوط به قسمت‌هایی غیر از ناحیه اتصال به آنتی‌ژن است که تغییرات نسبتاً کمی را در بین آنتی‌بادی‌های مختلف دارند.

هر مولکول آنتی‌بادی یک ساختار مرکزی متقارن دارد که از دو زنجیره سبک یکسان و دو زنجیرهٔ سنگین یکسان تشکیل می‌شود (شکل ۱-۵). زنجیره‌های سبک و سنگین از یک سری واحدهای تکرارشونده و شبیه به هم، به طول تقریبی ۱۱۰ اسید آمینه تشکیل شده‌اند و به طور مستقل و به شکل کروی تا می‌خورند که به نام **دومین Ig** (Ig domain) ـ که در فصل‌های ۳ و ۴ معرفی شدند ـ نامیده می‌شوند. هر دومین ایمونوگلبولین از دو لایه صفحهٔ چین‌دار بتا (β-pleated sheet) تشکیل شده که هر لایه از سه تا پنج رشته از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی ناهمسو (antiparallel) تشکیل شده است (شکل ۲-۵). این دو لایه به وسیله یک پل دی‌سولفیدی کنار هم نگاه داشته می‌شوند و زنجیره‌های مجاور هر صفحهٔ β به وسیلهٔ حلقه‌های کوتاهی به هم متصل می‌شوند. اسید آمینه‌های بعضی از این حلقه‌ها بسیار متغیرند و برای شناسایی آنتی‌ژن مهم هستند که در این فصل شرح داده می‌شود.

زنجیره‌های سنگین و سبک هر دو دارای ناحیه متغیر (V) در انتهای آمینی خود هستند که در شناسائی آنتی‌ژن نقش دارند و در انتهای کربوکسی خود دارای ناحیه ثابت (C) هستند که نواحی C زنجیره‌های سنگین، برخی از اعمال اجرایی آنتی‌بادیها را انجام می‌دهند. منطقه متغیر زنجیره سنگین از یک دومین Ig و منطقه ثابت آن از سه یا چهار دومین Ig تشکیل شده‌اند. هر زنجیره سبک از یک دومین Ig ناحیه متغیر و یک دومین Ig ناحیه ثابت تشکیل شده است. مناطق متغیر را از این رو به این نام می‌خوانند که توالی‌های اسیدهای آمینه‌ای آنها، در میان آنتی‌بادی‌های ساخته شده توسط کلون‌های سلولی B



شکل ۲-۵. ساختار یک دومین ایمونوگلبولین. هر دومین از دو دسته از دستجات β که به صورت ناهمسو قرار دارند تشکیل شده است، زرد و قرمز، و صفحات چین خورده β را تشکیل می‌دهد که با یک باند دی‌سولفید به هم متصل شده‌اند. یک دومین C (ثابت) به صورت شماتیک نشان داده شده است که دارای ۳ و ۴ دسته β در هر دو صفحه است. N و C در انتهاهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

مختلف، متفاوت می‌باشد. منطقه متغیر یک زنجیره سنگین (V_H) در کنار منطقه متغیر یک زنجیر سبک (V_L) قرار گرفته و تشکیل جایگاه اتصالی آنتی‌ژن را می‌دهند (به شکل ۱-۵ نگاه کنید). از آنجایی که واحد ساختاری مرکزی هر مولکول آنتی‌بادی از دو زنجیره سبک و دو زنجیره سنگین تشکیل شده، بنابراین هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دارای دو جایگاه اتصالی آنتی‌ژن می‌باشد.

دومین‌های ایمونوگلبولینی منطقه C دور از جایگاه اتصالی آنتی‌ژن قرار گرفته‌اند و در شناسایی آنتی‌ژن شرکت نمی‌کنند. مناطق C زنجیره سنگین با سایر مولکول‌ها و سلول‌های سیستم ایمنی واکنش متقابل دارند و در نتیجه بسیاری از اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها، از طریق آنها انجام می‌شوند. به علاوه زنجیره سنگین به دو شکل که انتهای کربوکسی آنها متفاوت است، وجود دارد: یکی از آنها زنجیره

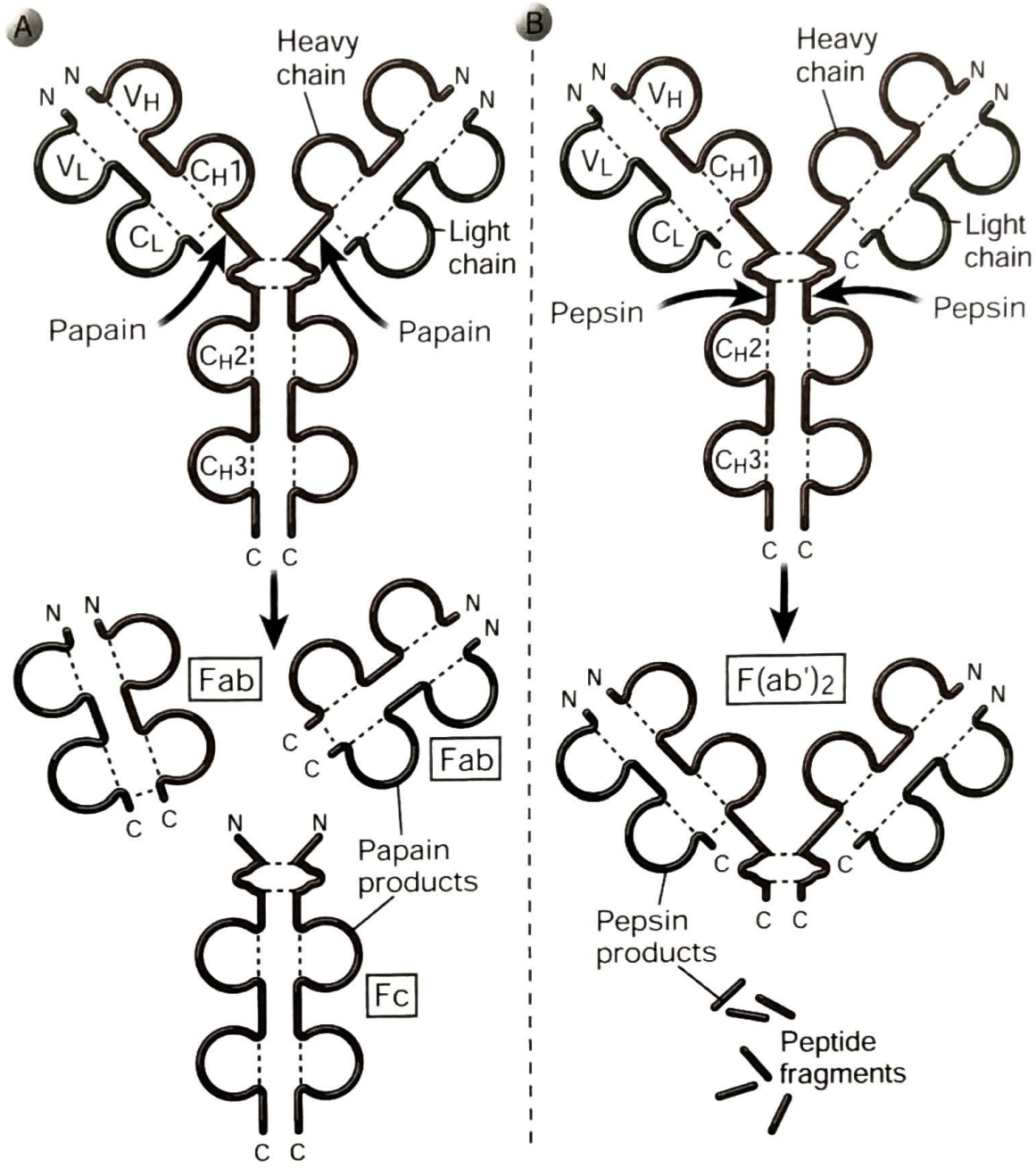
سنگین فرورفته در غشاء پلاسمایی لنفوسیت‌های B را در آنتی‌بادی‌های متصل به غشاء تشکیل می‌دهد و شکل دیگر، تنها در آنتی‌بادی‌های ترشحی یافت می‌شود. مناطق C زنجیره‌های سبک در اعمال اجرایی شرکت نداشته و مستقیماً به غشای سلولی متصل نمی‌شوند.

واکنش‌های کووالان از نوع پیوند دی‌سولفیدی، زنجیره‌های سبک و سنگین را بهم متصل می‌کنند که این پیوندهای دی‌سولفیدی بین اسیدهای آمینه سیستئین در انتهای کربوکسی زنجیره سبک و دومین C_H1 زنجیره سنگین تشکیل می‌شوند. در اتصال زنجیره‌های سنگین و سبک برهم‌کنش‌های غیرکووالان بین دومین‌های V_H و V_L و نیز بین دومین‌های C_H1 و C_L شرکت دارند. دو زنجیره سنگین هر مولکول آنتی‌بادی به صورت کووالان و از طریق باندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل می‌شوند. انواع مختلفی از آنتی‌بادی‌ها وجود دارند که کلاس یا ایزوتایپ نامیده می‌شوند، که ساختارهای زنجیره سنگین متفاوت دارند و بعداً با جزئیات در این فصل بحث می‌شود. در ایزوتایپ IgG، این باندهای دی‌سولفید بین اسیدهای آمینه سیستئین در دومین‌های C_H2 نزدیک به ناحیه **تا نخورده‌ای** به نام **لولا (hing rgion)** که دومین C_H1 را به C_H2 وصل می‌کند تشکیل می‌شوند (که بعداً با جزئیات بیشتر در این فصل شرح داده می‌شود). در سایر ایزوتایپ‌ها محل قرارگیری باندهای دی‌سولفیدی ممکن است متفاوت باشد. واکنش‌های غیر کووالان در جفت‌شدن زنجیره‌های سنگین نیز شرکت دارند (مثل پیوند بین سومین دومین C_H [C_H3s]).

قسمت متصل شونده به آنتی‌ژن در یک ملکول آنتی‌بادی ناحیهٔ Fab می‌باشد، و انتهای کربوکسی که در اعمال اجرای آنتی‌بادی شرکت دارد ناحیهٔ Fc می‌باشد. این نواحی در ابتدا به وسیلهٔ پروتئولیز ملکول‌های IgG خرگوش شناسایی شد. در مولکول IgG ناحیه "لولا"ی بین دومین‌های C_H1 و C_H2 زنجیره سنگین حساس‌ترین منطقه برای شکست پروتئولیتیک می‌باشد زیرا این ناحیه تانخورده بوده و بنابراین جایگاه‌های پروتئولیتیک آن به راحتی در دسترس هستند. اگر IgG خرگوش تحت تأثیر آنزیم پاپائین در شرایط پروتئولیز محدود قرار گیرد، آنزیم بر روی ناحیهٔ لولا اثر گذاشته و مولکول IgG را به سه قطعه مجزا می‌شکند (**شکل ۳-۵A**). دو قطعه از آنها کاملاً با هم مشابه بوده و شامل زنجیره سبک کامل (V_L و C_L) همراه با قطعهٔ V_H-C_H1 از زنجیره سنگین می‌باشند. هر یک از این قطعات شامل دومین‌های جفت‌شده V_H و V_L به نام **Fab** (قطعه اتصال به آنتی‌ژن، fragment, antigen binding) هستند و به همین دلیل ویژگی اتصال به آنتی‌ژن را در خود حفظ می‌کنند. سومین قطعه شامل دو پپتید مشابه حاوی دومین‌های C_H3 و C_H2 زنجیره سنگین می‌باشد که توسط پیوند دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند. این قطعه از IgG تمایل به بهم پیوستگی و متبلورشدن به صورت یک شبکه را دارد و در نتیجه F_C (قطعه بلورین [fragment, crystallizable]) نامیده می‌شود. هنگامی که از آنزیم پپسین به جای آنزیم پاپائین برای شکستن IgG خرگوش تحت شرایط هضم محدود استفاده شود، عمل پروتئولیز دور از ناحیه لولا اتفاق افتاده و موجب تولید یک قطعه IgG به نام $F(ab')_2$ همراه با ناحیه لولا و پیوند دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ای دست‌نخورده و سالم و دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن مشابه می‌شود (شکل ۳-۵B).

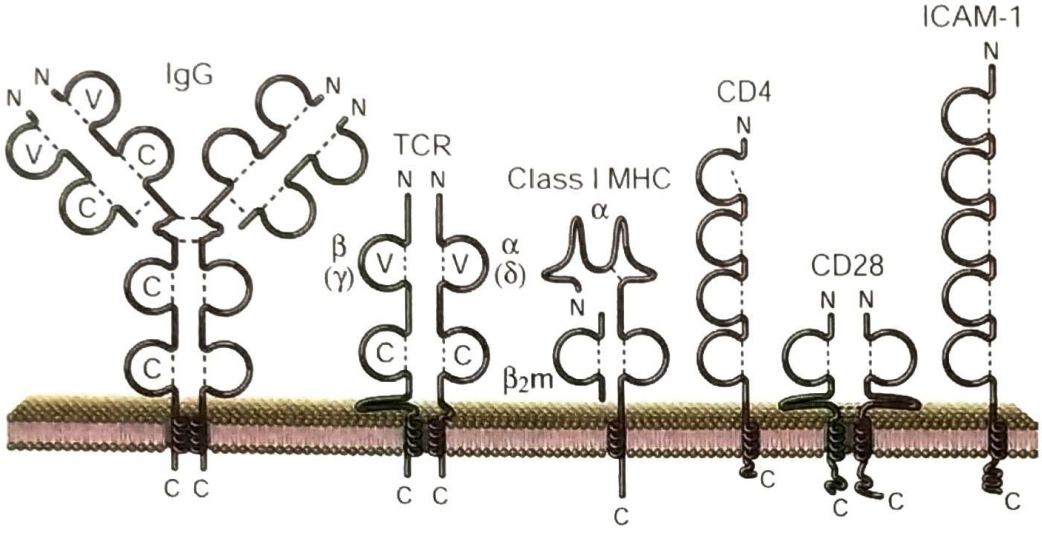
سازمان‌یابی اساسی مولکول آنتی‌بادی که از تجربیات پروتئولیز IgG خرگوش استنتاج شده، در مورد تمامی مولکول‌های Ig از همه ایزوتایپ‌ها و همه گونه‌ها صدق می‌کند، و واژه‌های Fab، $F(ab')_2$ و Fc به طور گسترده‌ای برای توصیف این نواحی مختلف از آنتی‌بادی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. در واقع، این تجربیات اولین مدارک را دال بر این که اعمال شناسایی آنتی‌ژن و اعمال اجرایی مولکول‌های Ig از لحاظ فضایی جدا از هم قرار گرفته‌اند، فراهم کرده‌اند.

بسیاری از پروتئین‌های دیگر در سیستم ایمنی، و همچنین بسیاری از پروتئین‌هایی که عملکردهای ایمونولوژیکی شناخته شده‌ای ندارند دارای دومین‌هایی با ساختار تاخوردگی Ig هستند و دارای دو صفحهٔ β کنار هم هستند که توسط یک پل دی‌سولفیدی به هم متصل می‌باشند. تمام مولکول‌هایی که دارای این نوع دومین هستند متعلق به **ابرخانوادهٔ Ig** بوده و تصور می‌شود که تمام قطعات ژنی کدکنندهٔ دومین‌های Ig این مولکول‌ها از یک ژن اجدادی منشأ گرفته‌اند. دومین‌های Ig براساس نزدیک‌بودن همولوژی به هر کدام از دومین‌های Ig V یا Ig C به شبه V (V-like) و شبه C (C-like) تقسیم‌بندی می‌شوند. دومین‌های V در مقایسه با دومین‌های C از پلی‌پپتید



شکل ۳-۵. قطعات حاصل از پروتئولیز یک مولکول IgG. مطالعات اولیه در مورد ویژگی‌های قطعات پروتئولیتیک Ig خرگوش، دیدگاه مهمی نسبت به ویژگی‌های ساختاری کلی همه مولکول‌های Ig را ایجاد کرد. مولکول‌های IgG خرگوش بوسیله آنزیم‌های پاپائین (**A**) و پپسین (**B**) در مکانهائی که با پیکان نشان داده شده شکسته می‌شوند. آنزیم پاپائین دو ناحیهٔ اتصالی آنتی‌ژن (قطعات Fab) را از قسمتی از مولکول IgG که به کمپلمان و پذیرنده‌های Fc متصل می‌شود (قطعه Fc) جدا می‌کند. آنزیم پپسین یک قطعه اتصال به آنتی‌ژن دوظرفیتی [$F(ab')_2$] تولید می‌کند. N و C در انتهاهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

طولانی‌تری تشکیل شده و حاوی دو صفحه چین‌دار بتای اضافی در داخل ساندویچ صفحات β هستند. بعضی از اعضای ابر خانوادهٔ Ig در فصول ۳ (مولکول‌های چسبان اندوتلیال [ICAM-1 و VCAM-1]) و در فصل ۴ (پذیرنده‌های KIR سلول کشندهٔ طبیعی NK)، شرح داده شدند. مثال‌هایی از اعضای با اهمیت ابرخانوادهٔ Ig در سیستم ایمنی در شکل ۴-۵ آورده شده است.

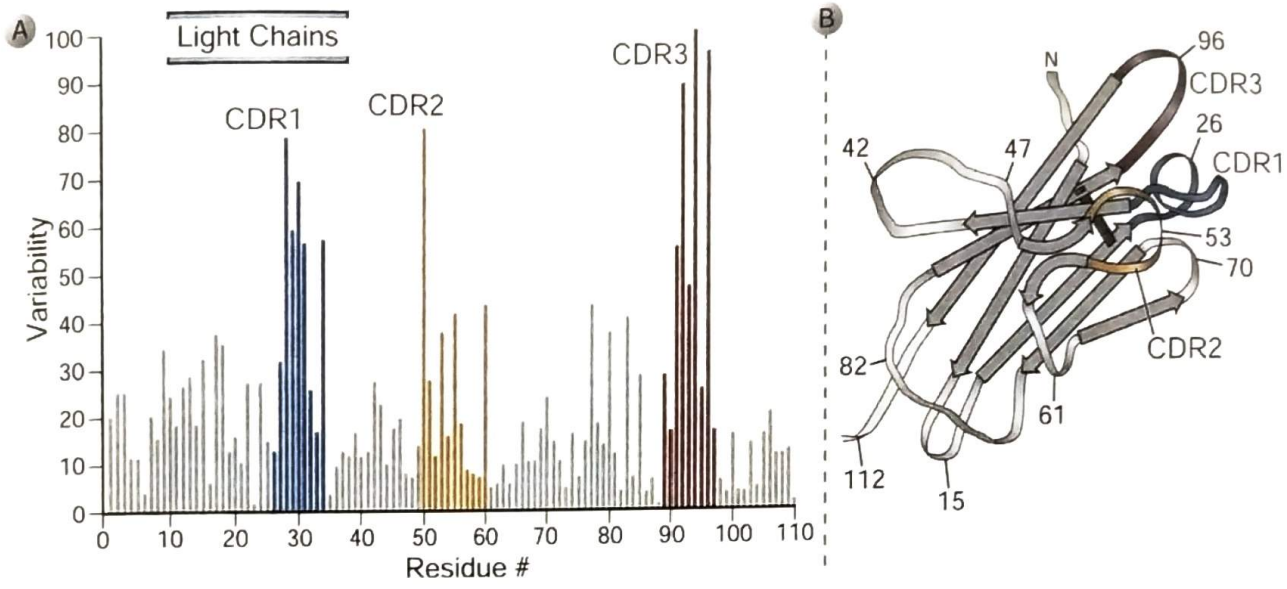


شکل ۴-۵. مثال‌های از پروتئین‌های ابرخانواده Ig در سیستم ایمنی. آنچه در اینجا نشان داده شده است شامل مولکول IgG متصل به غشاء؛ پذیرندهٔ سلول T؛ مولکول کلاس MHC I؛ پذیرندهٔ کمکی CD4 سلول‌های T، CD28، یک پذیرندهٔ کمک تحریکی روی سلول‌های T؛ و مولکول چسبان ICAM-1، می‌باشد. N و C در انتهاهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

ویژگی‌های ساختاری مناطق متغیر آنتی‌بادی‌ها

بیشترین تفاوت در توالی و تنوع در بین آنتی‌بادی‌های مختلف، مربوط به سه قطعه کوتاه در مناطق V زنجیره سنگین و سه قطعه در مناطق V زنجیرهٔ سبک می‌باشد. این قطعات که دارای حداکثر تنوع می‌باشند به نام **نواحی بسیار متغیر (hypervariable regions)** خوانده می‌شوند، که مانند سه حلقهٔ بیرون زده هستند که زنجیره‌های مجاور صفحات β را به هم متصل کرده و دومین‌های V پروتئین‌های زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلبولین را تشکیل می‌دهند (شکل ۵-۵). هر کدام از این نواحی بسیار متغیر طولی در حدود ۱۰ اسید آمینه دارند و در مکان‌های بسیار محافظت شده‌ای به نام توالی‌های داربستی (framework sequences) که دومین منطقهٔ V ایمونوگلبولین را تشکیل می‌دهند، قرار گرفته‌اند. از آنجایی که این توالی‌ها سطح مکملی را برای شکل اتصالی سه‌بعدی آنتی‌ژن ایجاد می‌کنند لذا نواحی بسیار متغیر را **نواحی شاخص‌های مکمل (complementarity determining regions [CDRs])** می‌نامند. این نواحی را به ترتیب از انتهای آمینی V_L یا V_H، CDR1، CDR2 و CDR3 می‌نامند. تفاوت‌هایی که از نظر توالی اسید آمینه‌ای بین CDRهای مولکول‌های آنتی‌بادی مختلف وجود دارند، باعث به وجود آمدن سطوح واکنشی متمایز و در نتیجه ویژگی‌های آنتی‌بادی‌های افراد می‌شوند. در هر دو قطعهٔ V_L و V_H، حلقه CDR3 متغیرترین ناحیه از این سه ناحیه می‌باشد. همانگونه که در فصل ۸ بحث خواهد شد، در مقایسه با CDR1 و CDR2، مکانیسم‌های ویژه‌ای برای ایجاد تنوع بیشتر در توالی ناحیه CDR3 وجود دارند. در یک مولکول آنتی‌بادی، سه ناحیه بسیار متغیر در دومین V_L و سه ناحیهٔ بسیار متغیر در دومین V_H کنار یکدیگر قرار می‌گیرند تا یک سطح اتصال به آنتی‌ژن را به وجود آورند. لوپ‌های بسیار متغیر را می‌توان به انگشت‌هایی که از هر دومین متغیر بر آمده‌اند تشبیه کرد که سه انگشت از زنجیره سبک و سه انگشت از زنجیره سنگین در کنار هم آمده‌اند تا جایگاه اتصال به آنتی‌ژن را بسازند (شکل ۶-۵). توانائی تا خوردن مناطق V به منظور تشکیل دومین Ig اغلب به وسیله توالی اسید آمینه‌ای حفاظت شده مناطق داربستی مجاور CDRs تعیین می‌گردد. محدودشدن تغییرات توالی به این سه ناحیه کوتاه سبب می‌شود تا علی‌رغم تغییراتی که باعث اختصاصیت آنتی‌بادیهای مختلف می‌شوند، ساختمان پایه همه آنتی‌بادیها حفظ گردد.

اتصال مولکول آنتی‌بادی به آنتی‌ژن اساساً به

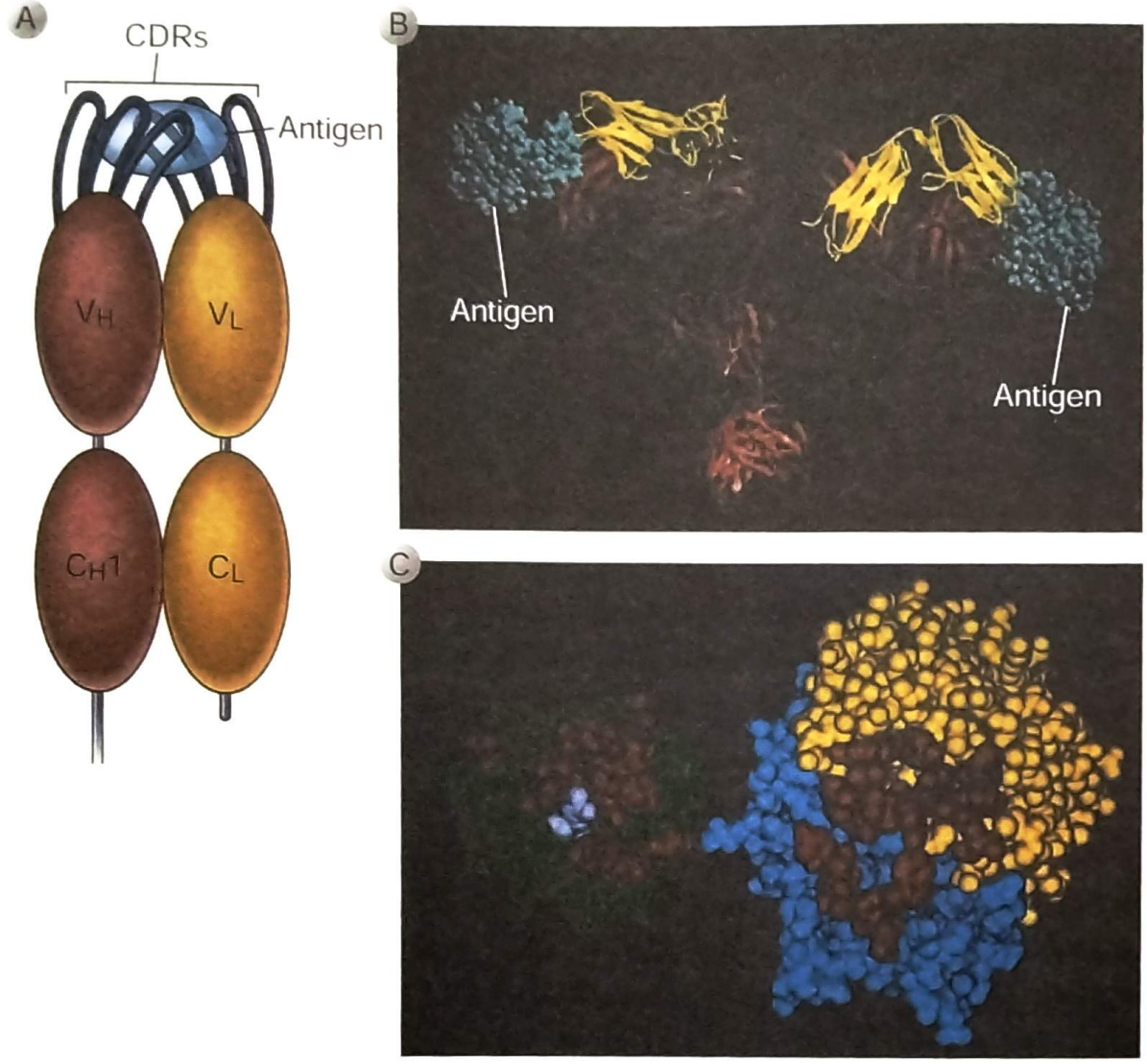


شکل ۵-۵. مناطق بسیار متغیر در مولکول‌های Ig. A. خطوط عمودی رسم‌شده میزان تغییرپذیری را نشان می‌دهند، برای این منظور میزان تفاوت‌های موجود در هر واحد اسید آمینه‌ای بین زنجیره‌های سبک Igهای مختلف که به طور مستقلی تعیین توالی شده‌اند، در برابر شماره اسید آمینه‌ای که از انتهای آمینی درنظر گرفته شده، رسم گردیده است. این آنالیز نشان می‌دهد که بیشترین اسیدهای آمینه متغیر در سه «ناحیه بسیار متغیر» واقع شده‌اند و با رنگ‌های آبی، زرد و قرمز به ترتیب مربوط به CDR1، CDR2 و CDR3 نشان داده شده‌اند. این سه منطقه بسیار متغیر در زنجیره سنگین هم وجود دارند (نشان داده نشده است). این روش برای نشان دادن تغییرات اسید آمینه‌ای در مولکول‌های Ig، نمودار کابات ـ وو (Kabat-Wuplot) نامیده می‌شود، که نام دو دانشمندی است که این روش را ابداع کردند. **B.** تصویر سه‌بعدی حلقه‌های بسیار متغیر CDR در دومین متغیر (V) زنجیره سبک. حلقه‌های CDR1، CDR2 و CDR3 در منطقه V زنجیره سبک به ترتیب با رنگ‌های آبی، زرد و قرمز نشان داده شده‌اند. این حلقه‌ها از نظر تغییرپذیری متناظر با مناطق بسیار متغیر رسم‌شده در تصویر **A** هستند. مناطق بسیار متغیر زنجیره سنگین نیز در سه حلقه قرار گرفته‌اند (نشان داده نشده است) که مجموعهٔ این شش حلقه در کنار هم قرار می‌گیرند و سطح اتصالی آنتی‌ژن را ایجاد می‌کنند (شکل ۶-۵ را نگاه کنید). توجه کنید که در شکل ۲-۵، یک دومین ثابت ایمونوگلبولینی که CDRها را ندارد نشان داده شده است.

فعالیت مناطق بسیار متغیر V_H و V_L مربوط می‌شود. مطالعات کریستالوگرافی مجموعه‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی نشان می‌دهند که هنگام اتصال به آنتی‌ژن واحدهای اسید آمینه‌ای CDRها تماس گسترده‌ای را با آنتی‌ژن دارند (شکل ۶-۵). بیشترین تماس با سومین منطقه بسیار متغیر (CDR3) است. با این وجود، در اتصال به آنتی‌ژن تنها مناطق CDR شرکت نمی‌کنند و واحدهای داربستی نیز ممکن است با آنتی‌ژن تماس داشته باشند. ضمناً در اتصال آنتی‌بادی‌های اختصاصی به برخی از آنتی‌ژن‌ها، ممکن است یک یا چندین CDR در خارج از منطقه تماس با آنتی‌ژن قرار گیرند و بنابراین اتصال به برخی از آنتی‌ژن‌ها ممکن است به صورت مستقل از بعضی CDRهای زنجیره سنگین و سبک رخ دهد.

ویژگی‌های ساختاری مناطق ثابت آنتی‌بادی‌ها

مولکولهای آنتی‌بادی بر اساس اختلافات ساختمانی مناطق C زنجیره سنگین خود به کلاسها و زیرکلاسهای مختلف تقسیم می‌شوند. به مولکول‌های آنتی‌بادی مختلف **کلاس‌ها** یا **ایزوتایپ‌ها** (isotypes) می‌گویند و به نام‌های IgA، IgD، IgE، IgG و IgM نامیده می‌شوند (جدول ۲-۵). در انسان‌ها، می‌توان برای طبقه‌بندی بیشتر، ایزوتایپ‌های IgA و IgG را به ترتیب به زیرکلاس‌ها (subclasses) یا زیر انواع (subtypes) IgA1 و IgA2 و IgG1، IgG2، IgG3 و IgG4 تقسیم کرد (موش که اغلب در مطالعات پاسخ‌های ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد از لحاظ زیرکلاس‌های ایزوتایپ IgG با انسان تفاوت دارد و زیرکلاس‌های IgG در موش عبارتند از: IgG1، IgG2a، IgG2b و IgG3؛ برخی از



شکل ۶-۵. اتصال یک آنتی‌ژن به آنتی‌بادی. A. یک نمای شماتیک از نواحی شاخص مکمل (CDRs) تولیدکنندهٔ ناحیه اتصال به آنتی‌ژن. CDR های زنجیره سبک و سنگین حلقه‌هایی هستند که از سطح دو دومین IgV به خارج برجسته شده و همراه با هم یک سطح اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند. **B.** این مدل از آنتی‌ژن پروتئین کروی (لیزوزیم تخم‌مرغ) که به مولکول آنتی‌بادی متصل شده است، نشان می‌دهد که چگونه جایگاه اتصال آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی ماکرومولکول‌های محلول را در حالت طبیعی (چین‌خورده) در خود جای می‌دهد. زنجیره سنگین آنتی‌بادی به رنگ قرمز و زنجیره سبک به رنگ زرد و آنتی‌ژن به رنگ آبی نشان داده شده است. **C.** نمایی از سطوحی که لیزوزیم تخم‌مرغ (سبز) با یک قطعه Fab از آنتی‌بادی مونوکلونال ضدلیزوزیم تخم‌مرغ (V_H به رنگ آبی و V_L به سنگ زرد) واکنش نشان داده‌اند ارائه شده است. اسید آمینه‌هایی از لیزوزیم تخم‌مرغ و قطعه Fab که با هم واکنش نشان داده‌اند با رنگ قرمز مشخص شده است. یک اسید آمینه گلوتامین که حضورش مهم است به شیار آنتی‌بادی متصل می‌شود.

گونه‌های موش مانند C57BL/6 ژن IgG2a را ندارند اما یک ایزوتیپ مشابه به نام IgG2c را تولید می‌کنند). نواحی C زنجیره‌های سنگین تمام مولکول‌های آنتی‌بادی که متعلق به یک ایزوتایپ یا زیرکلاس هستند، به طور اساسی از نظر توالی اسید آمینه‌ای یکسان هستند. این توالی در آنتی‌بادی‌های مربوط به ایزوتایپ‌ها یا زیرنوع‌های دیگر، متفاوت می‌باشد. زنجیره‌های سنگین را با حروف الفبای یونانی مطابق با ایزوتایپ آنتی‌بادی آنها نشان می‌دهند: برای زنجیره سنگین IgA1 از حرف α_1، IgA2 از حرف $\alpha 2$، IgD از حرف δ IgE از حرف ε، IgG1 از حرف $\gamma 1$، IgG2 از

حرف $\gamma 2$، IgG3 از حرف $\gamma 3$، IgG4 از حرف $\gamma 4$ و IgM از حرف μ استفاده می‌شود. در انسان، آنتی‌بادیهای IgM و IgE در منطقه ثابت خود چهار دومین Ig متوالی دارند (شکل ۱-۵). مناطق ثابت آنتی‌بادیهای IgG، IgA و IgD فقط از سه دومین Ig تشکیل شده است. این دومین‌ها به صورت دومین‌های C_H نشان داده می‌شوند و به ترتیب از انتهای آمینی به سمت انتهای کربوکسی شماره گذاری می‌گردند (برای مثال C_H1 و C_H2 و الی آخر). در هر ایزوتایپ، این مناطق ممکن است به صورت اختصاصی‌تر نامگذاری شوند (برای مثال $C\gamma 1$ و $C\gamma 2$ در IgG).

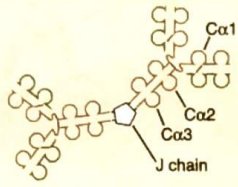
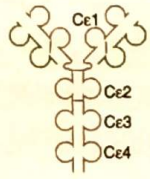
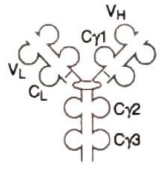
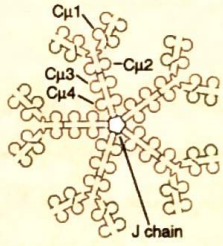
ایزوتایپ‌ها و زیرکلاس‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها اعمال اجرائی مختلفی را انجام می‌دهند. دلیل این مطلب آن است که اکثر اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها به واسطه اتصال مناطق C زنجیره سنگین به پذیرنده‌های Fc (FcRs) سطح سلولهای مختلف مثل فاگوسیت‌ها، سلولهای کشنده طبیعی (NK) و ماست‌سل‌ها و پروتئین‌های پلاسمائی مثل پروتئین‌های کمپلمان انجام می‌شوند. ایزوتایپ‌ها و زیرکلاس‌های آنتی‌بادیها از نظر مناطق C خود با هم اختلاف دارند که همین مسئله باعث اختلاف در مولکول‌های اتصالی و اعمال اجرایی آنها می‌شود. اعمال اجرایی هر یک از ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی‌ها در جدول ۲-۵ فهرست شده است و با جزئیات بیشتر در ادامه این فصل و همین طور فصل ۱۳ بحث می‌شود.

مولکول‌های آنتی‌بادی، انعطاف‌پذیر (flexible) می‌باشند که همین امر موجب اتصال به آرایش‌های متفاوتی از آنتی‌ژنها می‌شود. هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دارای دو جایگاه اتصال برای آنتی‌ژن است که هر کدام از یک جفت دومین V_H و V_L تشکیل شده‌اند. بیشتر مولکول‌های Ig این نواحی اتصالی را در جهتی قرار می‌دهند که بتوانند به طور همزمان به دو مولکول آنتی‌ژن بر روی یک سطح صاف (مانند سلول) متصل شوند (شکل ۷-۵). این انعطاف‌پذیری تا حدود زیادی به دلیل وجود **منطقه لولا (hinge region)** است که در برخی ایزوتایپ‌ها بین C_H1 و C_H2 قرار دارد. طول منطقه لولا در بین ایزوتایپ‌های مختلف حدوداً از ۱۰ تا بیش از ۶۰ واحد اسید آمینه متغیر است. قسمت‌هایی از این توالی یک ساختار تانخورده و انعطاف‌پذیر به خود می‌گیرند، به طوری که تحرک مولکولی بین دومین C_H1 و C_H2 امکان‌پذیر می‌گردد. بعضی از تفاوت‌های اصلی بین مناطق ثابت زیرکلاسهای IgG مربوط به ناحیهٔ لولا می‌باشد. این مسئله سبب شده است تا زیرکلاس‌های IgG اشکال بسیار متفاوتی به خود بگیرند. علاوه بر این، انعطاف‌پذیری مولکول‌های آنتی‌بادی تا حدودی ناشی از توانائی هر دومین V_H برای چرخش همراه با دومین C_H1 مجاور خود می‌باشد.

دوکلاس یا ایزوتایپ زنجیره سبک به نام‌های κ و λ نامیده می‌شوند که از طریق مناطق ثابت (C) انتهای کربوکسی خود قابل تشخیص از هم دیگر هستند. هر مولکول آنتی‌بادی دارای دو زنجیره سبک κ یکسان و یا دو زنجیره سبک λ یکسان است. اما هرگز هر دو نوع را همزمان ندارد. در انسان‌ها در حدود ۶۰٪ مولکول‌های آنتی‌بادی دارای زنجیره سبک κ و حدود ۴۰٪ زنجیره سبک λ را دارند. در بیماران مبتلا به تومورهای سلول B تغییرات برجسته‌ای در این نسبت می‌تواند اتفاق بیفتد، زیرا بسیاری از سلول‌های سرطانی (neoplastic) از یک کلون سلول B منشأ می‌گیرند و یک نوع از مولکول‌های آنتی‌بادی را با زنجیره سبک مشابه تولید می‌کنند. در واقع، از نسبت سلول‌های دارای زنجیره κ به سلول‌های دارای زنجیره λ اغلب برای تشخیص کلینیکی لنفوم‌های سلول B استفاده می‌شود. در موشها، آنتی‌بادیهایی با زنجیره سبک κ در حدود ده برابر آنتی‌بادی‌های با زنجیره سبک λ می‌باشند. برخلاف ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین هیچ تفاوتی در عملکرد آنتی‌بادی‌های دارای زنجیره سبک κ و آنتی‌بادی‌هایی با زنجیره سبک λ شناخته نشده است.

آنتی‌بادی‌ها به اشکال ترشحی یا متصل به غشا سلول وجود دارند که از نظر توالی اسید آمینه‌ای انتهای کربوکسیلی ناحیهٔ C زنجیرهٔ سنگین با هم تفاوت دارند. نوع ترشحی که در خون، ترشحات مخاطی و سایر مایعات خارج سلولی یافت می‌شود، دارای انتهای کربوکسیل هیدروفیل (آبدوست) به نام قطعه دمی (tail piece) است. نوع غشایی آنتی‌بادی دارای یک توالی اسید آمینه انتهای کربوکسی است که دو بخش دارد: یک قسمت غشاءگذر (transmembrane) هیدروفوب آلفا هلیکسی دارد که در ادامه به یک دم داخل سلولی ختم می‌شود که حاوی یک ناحیه نزدیک غشای ۳ اسید آمینه‌ای با بار مثبت می‌باشد (شکل ۸-۵). اسیدهای آمینه‌ای که بار مثبت دارند، به سرِ گروه‌های فسفولیپیدی با بار منفی که در سمت داخلی غشای

جدول ۲-۵. ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی در انسان

Isotype of Antibody	Subtypes (H Chain)	Plasma Concentration (mg/mL)	Half-Life (Days)	Secreted Form		Functions[a]
IgA	IgA1,2 (α1 or α2)	3.5	6	Mainly dimer; also monomer, trimer		Mucosal immunity
IgD	None (δ)	Trace	3	Monomer		B cell antigen receptor
IgE	None (ε)	0.05	2	Monomer		Defense against helminthic parasites, immediate hypersensitivity
IgG	IgG1-4 (γ1, γ2, γ3, or γ4)	13.5	23	Monomer		Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None (μ)	1.5	5	Pentamer		Naive B cell antigen receptor (monomeric form), complement activation

[a]The effector functions of antibodies are discussed in detail in Chapter 13.
Ig, Immunoglobulin.

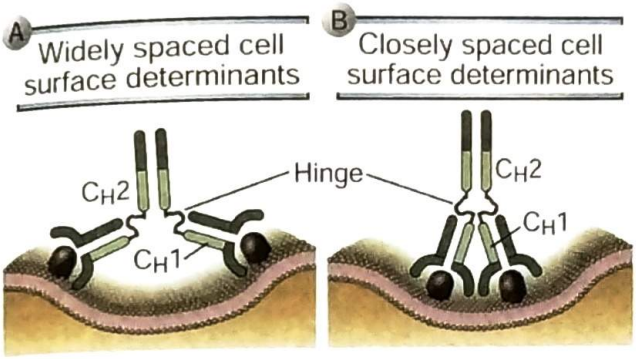
پلاسمایی واقع شده‌اند متصل شده، و به لنگری شدن این پروتئین در غشاء کمک می‌کنند و گاهی اوقات به آنها توالی توقف انتقال (stop-transfer sequence) گفته می‌شود. در مولکول‌های IgM و IgD غشایی، بخش سیتوپلاسمی زنجیره سنگین کوتاه است (فقط سه اسید آمینه طول دارد) در مولکول‌های IgE و IgG غشائی، ناحیه دم تقریباً ۳۰ اسید آمینه طول دارد و شامل یک موتیف پیام‌رسانی می‌باشد که به فعال‌شدن سلول‌های B خاطره کمک می‌کند (فصل‌های ۷ و ۱۲ را مشاهده کنید).

IgE و IgG ترشحی و همه مولکول‌های Ig غشایی، بدون توجه به ایزوتایپ و با توجه به واحد ساختاری پایهٔ آنتی‌بادیها، به شکل منومر هستند (یعنی دارای دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک می‌باشند). در مقابل، اشکال ترشحی IgM و IgA تشکیل مجموعه‌های چندتایی (multimeric) را می‌دهند که در آنها دو یا چندین واحد ساختاری چهار زنجیره‌ای مرکزی آنتی‌بادی از طریق پیوندهای کووالانس به هم متصل می‌شوند. IgM می‌تواند عمدتاً به صورت پنتامر یا هگزامری از ساختمان چهار زنجیره‌ای مرکزی ترشح شود در حالی که IgA اغلب به صورت دیمر ترشح می‌شود. این مجموعه‌ها از واکنش‌های متقابل قطعات دمی تشکیل می‌شوند که این قطعات دمی در انتهای کربوکسی اشکال ترشحی زنجیره‌های سنگین α و μ قرار

دارند (به جدول ۲-۵ نگاه کنید). مولکول‌های مولتی‌مر IgM و IgA دارای یک پلی‌پپتید غیر- Ig ۱۵kD اضافی به نام زنجیره الحاقی (joining [J]) نیز می‌باشند که از طریق پیوند دی‌سولفیدی به قطعات دمی متصل شده و سبب پایداری مجموعه‌های مولتی‌مر و عبور مولتی‌مرها از سلول‌های اپی‌تلیال، از ناحیه قاعده جانبی به مجرا (لومینال) می‌گردد. همانطور که بعداً خواهیم دید اشکال مولتی‌مر آنتی‌بادی‌ها با اویدیتی بیشتری در مقایسه با اشکال مونومر به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند.

آنتی‌بادی‌های گونه‌های مختلف در نواحی C و بخش‌های داربست نواحی V با همدیگر متفاوتند. بنابراین، زمانی که مولکول‌های Ig از یک گونه به یک گونه دیگر وارد می‌شوند (برای مثال آنتی‌بادی‌های سرم اسب یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی تزریق شده به انسان) گیرنده، آن را به عنوان یک بیگانه تلقی می‌کند، یک پاسخ ایمنی ایجاد کرده و آنتی‌بادی‌هایی علیه نواحی C آنتی‌بادی وارد شده ایجاد می‌کند. اثر منفی این پاسخ ضدایمونوگلبولین بر استفاده از آنتی‌بادی‌ها به عنوان عوامل درمانی، با جزئیات بیشتر در این فصل بحث می‌شود.

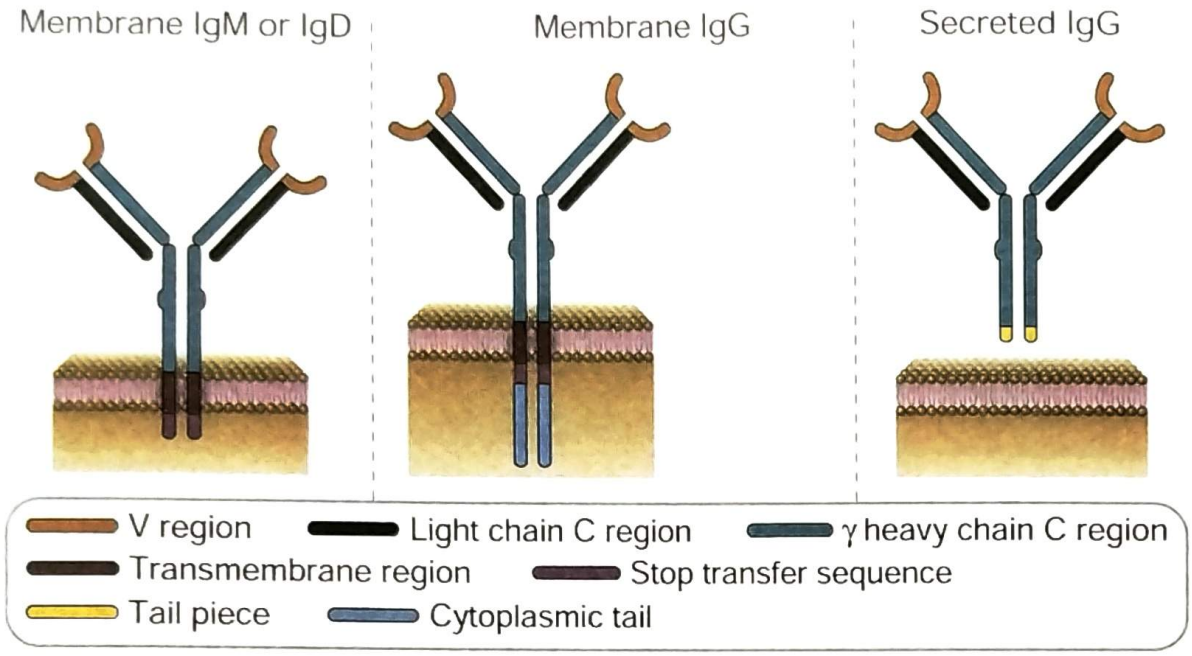
تفاوت‌های کمی در توالی آنتی‌بادی‌های افراد مختلف حتی در یک گونه وجود دارد که نشان‌دهندهٔ پلی‌مورفیسم‌های به ارث رسیده در ژن‌های کدکنندهٔ ناحیه C زنجیره‌های سبک و سنگین Ig است. هنگامی که شکل‌های پلی‌مورف یک ایمونوگلبولین تنها در برخی از افراد یک گونه توسط آنتی‌بادی‌ها قابل تشخیص باشد، توالی‌هایی که بین افراد متفاوت می‌باشند را **آلوتیپ (allotype)** می‌نامند و آنتی‌بادی که یک تفاوت آلوتیپ را شناسایی می‌کند آنتی‌آلوتیپ نامیده می‌شود. حتی در یک فرد، تفاوت‌های میان آنتی‌بادی‌های مختلف که مربوط به CDR هاست، **ایدیوتیپ (idiotype)** آنتی‌بادی را تشکیل می‌دهند. آنتی‌بادی که بخش‌هایی از CDR های سایر آنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌کند، آنتی‌بادی ضدآیدیوتیپ نامیده می‌شود. تئوری‌های جالبی در مورد تولید آنتی‌بادی‌های ضدایدیوتیپ علیه آنتی‌بادی‌های خودی جهت کنترل پاسخ‌های ایمنی مطرح شده است اما شواهد کمی جهت حمایت از اهمیت این مکانیسم بالقوهٔ تنظیم ایمنی وجود دارد.



شکل ۷-۵. قابلیت انعطاف مولکول‌های آنتی‌بادی. دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در یک مونومر Ig می‌توانند به طور همزمان به دو شاخص آنتی‌ژنی که در فاصله‌های مختلفی از هم قرار دارند، متصل شوند. در شکل **A**، یک مولکول Ig کشیده‌شده است تا بتواند به دو شاخص سطح سلولی که در فاصله زیادی از هم قرار دارند متصل شود و در **B**، همان آنتی‌بادی به دو شاخص در نزدیکی هم متصل می‌شود. این قابلیت انعطاف به طور عمده ناشی از مناطق لولا می‌باشد که در بین اولین منطقه ثابت زنجیره سنگین (C_H1) و دومین منطقه ثابت زنجیره سنگین (C_H2) قرار دارند و امکان می‌دهند تا جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن مستقل از مابقی مولکول حرکت کنند.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مجموعه‌ای از آنتی‌بادی‌های یکسان می‌باشند. همه مولکول‌های یک مجموعه آنتی‌بادی مونوکلونال توسط دودمانی از یک کلون منفرد سلول B تولید می‌شوند و بنابراین ناحیه V یکسانی دارند و به همان آنتی‌ژنی که در ابتدا سلول B را فعال کرده است، متصل می‌شوند. یک تومور پلاسماسل (میلوما یا پلاسماسایتوما) مانند اغلب تومورها با هر منشأ سلولی، مونوکلونال است و بنابراین آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کند که دارای یک ویژگی هستند. در اغلب موارد، خصوصیت آنتی‌بادی مشتق از تومور مشخص نیست و بنابراین از آنتی‌بادی میلوما نمی‌توان جهت شناسایی یا اتصال به مولکول خاصی استفاده نمود. به هر حال، کشف تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال توسط این تومورها منجر به این نظریه شد که ممکن است بتوان آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مشابهی با خصوصیات مورد نظر به وسیله نامیراکردن سلول‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی یک حیوان ایمن شده به وسیله آنتی‌ژن اختصاصی را تولید کرد. روش انجام این کار در سال ۱۹۷۵ توسط جورج کوهلر و



شکل ۸-۵. اشکال غشایی و ترشحی زنجیره‌های سنگین Ig. اشکال غشایی زنجیره‌های سنگین Ig و نه اشکال ترشحی دارای مناطق درون غشاءگذر هستند که از اسیدهای آمینه آب‌گریز تشکیل شده‌اند و دارای دومین‌های سیتوپلاسمی هستند که تفاوت زیادی در ایزوتایپ‌های مختلف دارند. در زنجیره سنگین μ و δ غشایی قسمت سیتوپلاسمی دارای فقط سه واحد اسید آمینه و منطقه سیتوپلاسمی زنجیرهٔ سنگین IgG و IgE غشایی (زنجیره‌های سنگین γ و ε غشایی) دارای ۳۰-۲۰ واحد اسید آمینه است. فرم‌های ترشحی به قطعه‌ای در انتهای C ختم می‌شوند که در بین ایزوتایپ‌ها تفاوت دارند: μ دارای یک قطعه دمی بلند (۲۱ واحد اسید آمینه) می‌باشد که در ایجاد شکل پنتامر دخالت دارد، IgG فقط یک قطعه دمی کوتاه (۳ واحد اسید آمینه) دارد.

سزار مایلشتاین توصیف شد و یکی از باارزش‌ترین پیشرفت‌ها در بیولوژی و پزشکی گردید. این روش به وسیله ادغام سلول B از یک حیوان ایمن شده (معمولاً یک موش) با یک رده سلولی میلومای نامیرا و کشت سلول‌ها در شرایطی که فقط سلول‌های طبیعی ادغام شده و سلول‌های توموری بتوانند زنده بمانند انجام می‌شود (شکل ۹-۵). سلول‌های ادغام شده حاصل که رشد می‌کنند. به دلیل اینکه هیبریدی از سلول‌های B نرمال و یک تومور میلوما هستند، **هیبریدوما** نامیده می‌شوند. هر هیبریدوما تنها یک Ig که از یک سلول B حیوان مصون شده مشتق می‌شود تولید می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ترشح شده به وسیله کلون‌های هیبریدوما از لحاظ اتصال به آنتی‌ژن مورد نظر، غربالگری شده، و کلون مشخص با خصوصیات مورد نظر انتخاب شده و گسترش می‌یابد. محصولات این کلون‌های منفرد آنتی‌بادی‌های منوکلونال می‌باشند که هر کدام برای یک اپی‌توپ منفرد روی آنتی‌ژن اختصاصی هستند و مورد استفاده برای مصون کردن حیوان می‌باشند.

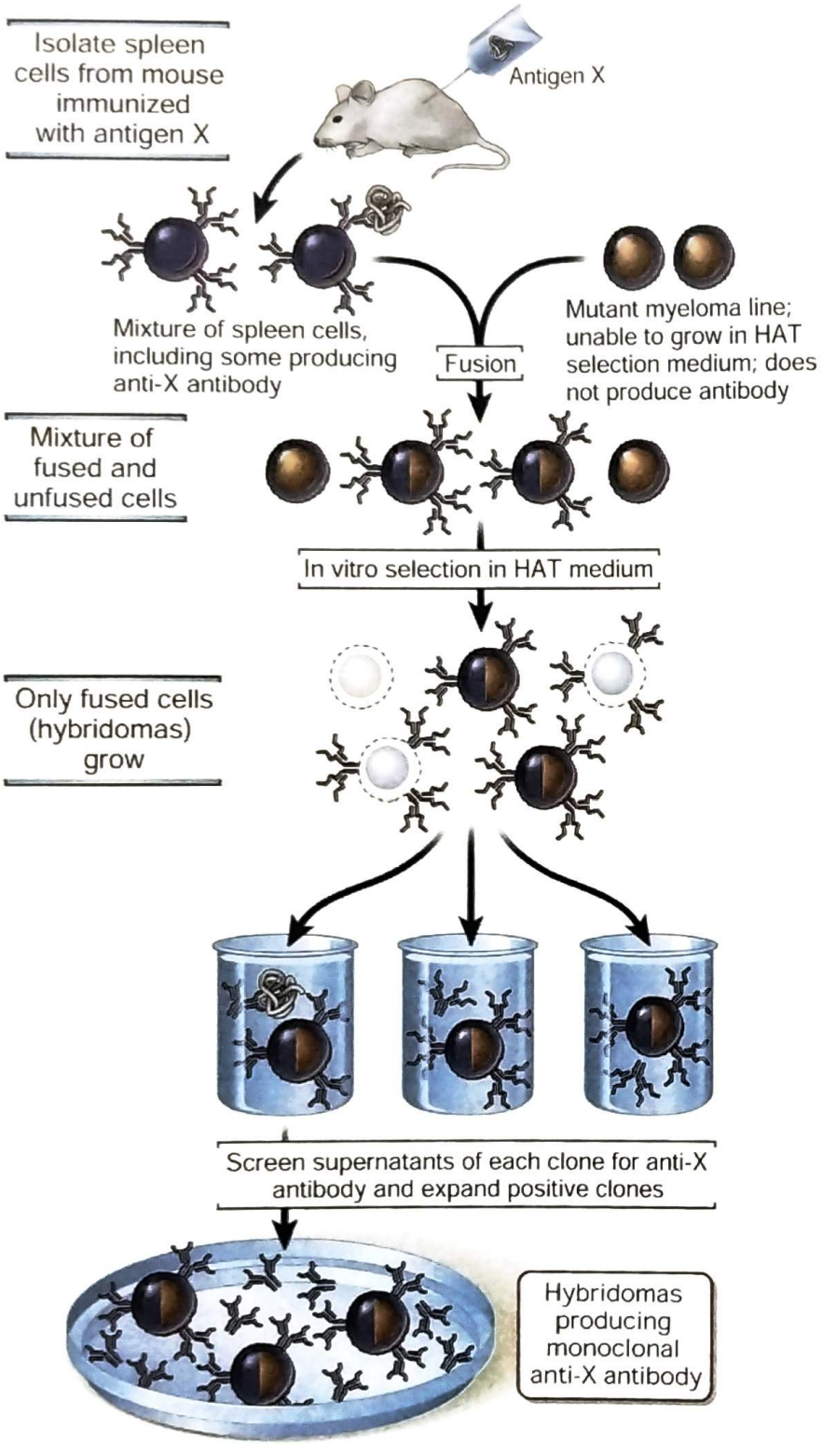
آنتی‌بادی‌های منوکلونال کاربردهای عملی بسیاری در تحقیق و تشخیص پزشکی و درمان دارند، برخی از شایع‌ترین کاربردهای آنها به شرح زیر است:

- **شناسایی شاخص‌های فنوتایپی منحصر به انواع سلول‌های خاص.** اساس طبقه‌بندی جدید لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها، اتصال به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی آن جمعیت سلولی است که اغلب با استفاده از فلوسیتومتری و تکنیک‌های مرتبط انجام می‌شود (ضمیمه III را ببینید). این آنتی‌بادی‌ها برای تعیین مجموعه‌های تمایزگذاری (cluster of differentiation [CD]) در انواع مختلف سلول‌ها به کار می‌رود (فصل ۲ و ضمیمه I را ببینید).
- **تشخیص ایمنی (immunodiagnosis).** تشخیص بسیاری از بیماری‌های عفونی و سیستمیک و حتی

بارداری بر اساس تعیین آنتی‌ژن‌ها و یا آنتی‌بادی‌های خاص در خون، ادرار، یا بافت‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در روش‌های سنجش ایمنی می‌باشد (ضمیمه III).

- **شناسایی تومورها.** آنتی‌بادیهای مونوکلونال نشاندار، که برای انواع مختلف پروتئین‌های سلول اختصاصی هستند برای تعیین منشأ بافتی تومورها به وسیلهٔ رنگ‌آمیزی قطعات توموری بافتی به کار می‌روند.
- **درمان.** پیشرفت‌ها در تحقیقات پزشکی منجر به مشخص‌شدن سلول‌ها و مولکول‌هایی شد که در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها دخالت دارند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، به دلیل اختصاصی‌بودن بالای آنها، ابزارهایی را برای هدف قراردادن این سلول‌ها و مولکول‌ها فراهم کرده‌اند. امروزه تعدادی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند (جدول ۳-۵). مثال‌هایی در این زمینه عبارتند از: آنتی‌بادی اختصاصی برای سایتوکاین فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) در درمان آرتریت روماتوئید و سایر بیماری‌های التهابی، آنتی‌بادی علیه CD20 در درمان تومورهای مشتق از سلول B و برای تخلیه سلول‌های B در برخی از بیماری‌های خودایمن، آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای مولکول‌های تنظیمی سلول T، از جمله PD-1 و CTLA-4 در درمان انواع زیادی از سرطان‌ها، آنتی‌بادی‌های متصل شونده به پذیرنده فاکتور رشد اپیدرمی برای هدف قراردادن سلول‌های سرطانی، آنتی‌بادی علیه فاکتور رشد اندوتلیال عروق (یک تقویت‌کننده رگ‌زایی) در بیماران مبتلا به macular degeneration و غیره.
- **آنالیز عملکردی مولکول‌های ترشحی و سطحی سلول.** در تحقیقات بیولوژی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که به مولکول‌های سطحی سلول متصل شده و موجب تحریک یا مهار برخی از اعمال سلولی خاص می‌شوند، ابزار سودمندی برای شناخت اعمال مولکول‌های سطحی از جمله پذیرنده‌های آنتی‌ژنی به شمار می‌آیند. همچنین آنتی‌بادی‌های منوکلونال به صورت گسترده‌ای جهت خالص‌سازی جمعیت سلولی خاصی از مخلوط سلول‌ها جهت تسهیل مطالعه خصوصیات و عملکرد این سلول‌ها و برای مهار یا تخلیه ملکول‌های ترشح شده و برای مطالعهٔ عملکرد سلول‌های خاص به کار می‌روند.

یکی از محدودیت‌های آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در درمان این است که این آنتی‌بادی‌ها به راحتی با ایمن‌کردن موش تولید می‌شوند اما بیماران درمان شده با آنتی‌بادی‌های موشی ممکن است علیه Ig موش آنتی‌بادی بسازند که آنتی‌بادی انسانی ضدموش (Human (HAMA) antimouse antibody) نامیده می‌شوند. این آنتی‌بادی‌های ضد Ig، عملکرد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تزریق شده را مهار و یا باعث افزایش کلیرانس آنها می‌شوند و ممکن است اختلالی به نام بیماری سرم ایجاد کنند (فصل ۱۹ را ببینید). از تکنیک‌های مهندسی ژنتیک جهت جایگزینی توالی‌های موشی در آنتی‌بادی مونوکلونال با توالی‌های انسانی و در نتیجه اجتناب از پاسخ ضدایمونوگلبولین استفاده می‌شود. DNAهای مکمل (cDNAs) که کدکننده زنجیره‌های پلی‌پپتیدی آنتی‌بادی مونوکلونال هستند را می‌توان از هیبریدوما جداکرده و در شرایط in vitro دستکاری کرد. همانطور که پیشتر گفته شد فقط قسمت کوچکی از مولکول آنتی‌بادی مسئول اتصال به آنتی‌ژن می‌باشد و مابقی مولکول آنتی‌بادی را می‌توان به عنوان «داربست» (framework) تلقی کرد. این تشکیلات ساختاری اجازه می‌دهند تا بتوان قطعاتی از DNA کدکنندهٔ جایگاه اتصال به آنتی‌ژن از آنتی‌بادی مونوکلونال موشی را به cDNA کدکننده پروتئین میلومایی انسان "متصل (insert)" کرده و ژن هیبرید ایجاد نمود. بعد از بارزشدن، پروتئین هیبرید حاصل که ویژگی آنتی‌ژنی مونوکلونال موشی اولیه را حفظ می‌کند ولی ساختار مرکزی یک Ig انسانی را داراست به نام آنتی‌بادی انسانی شده (humanized antibody) نامیده می‌شود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاملاً انسانی، مورد استفادهٔ بالینی نیز قرار گرفته‌اند. این آنتی‌بادی‌ها با استفاده از روش‌های (phage display) و یا در موش‌های دارای سلول‌های B بیان کنندهٔ ترانس‌ژن‌های Ig انسانی تولید شده‌اند. تکنولوژی **phage display** برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه اهداف اختصاصی، شامل غربالگری کتابخانه‌های libraries باکتریوفاژی می‌باشد که در آنها هر باکتریوفاژ بر سطح خود ناحیه‌ای از ایمونوگلبولین انسانی که به آنتی‌ژن متصل



شکل ۹-۵. تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال. در این روش، سلول‌های B طحال موش‌هایی که با یک آنتی‌ژن خاص یا مخلوط آنتی‌ژنی ایمن شده‌اند با لاین سلولی میلوما دارای نقص آنزیمی، با استفاده از مواد شیمیایی مانند پلی‌اتیلن گلیکول که ادغام غشای پلاسمایی و تشکیل سلول‌های هیبرید دارای کروموزوم‌های هر دو سلول را تسهیل می‌کنند ادغام می‌شوند. سلول میلومای استفاده شده ایمونوگلبولین ترشح نمی‌کند. سپس این سلول‌های هیبرید در محیط انتخابی قرار می‌گیرند که فقط به سلول‌های هیبرید نامیرا اجازهٔ بقاء می‌دهد، این سلول‌ها هیبرید سپس به صورت کلون‌های سلول‌های منفرد کشت داده شده و از لحاظ ترشح آنتی‌بادی مورد نظر ارزیابی می‌شوند. محیط انتخابی شامل هایپوزانتین، آمینوپترین و تیمیدین است و بنابراین محیط HAT نامیده می‌شود. دو مسیر برای سنتز پورین در اکثر سلول‌ها وجود دارد، مسیر de novo که نیازمند تتراهیدروفولات است و مسیر اضطراری (salvage) که از آنزیم هیپوزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (HGPRT) استفاده می‌کند. سلول‌های میلومای فاقد HGPRT برای ادغام مورد استفاده قرار می‌گیرند و به صورت طبیعی از مسیر اضطراری برای بقاء استفاده می‌کنند. در حضور آمینوپترین، تتراهیدروفولات ساخته نمی‌شود و منجر به نقص در سنتز پورین از مسیر denove و همچنین نقص اختصاصی در بیوسنتز پیرمیدین، تبدیل دئوکسی‌یوریدین مونوفسفات (dUMP) به تیمیدین مونوفسفات (TMP)، ایجاد می‌کند. سلول‌های هیبرید HGPRT را از سلول‌های B طحال دریافت کرده و توانایی تکثیر غیرقابل مهار سلول‌های میلوما را کسب می‌کنند، اگر در محیط هیپوزانتین و تیمیدین قرار بگیرند این سلول‌ها می‌توانند DNA را در غیاب تتراهیدروفولات سنتز کنند. نتیجتاً تنها سلول‌های هیبرید در محیط HAT باقی می‌مانند.

جدول ۳-۵. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در استفادهٔ بالینی

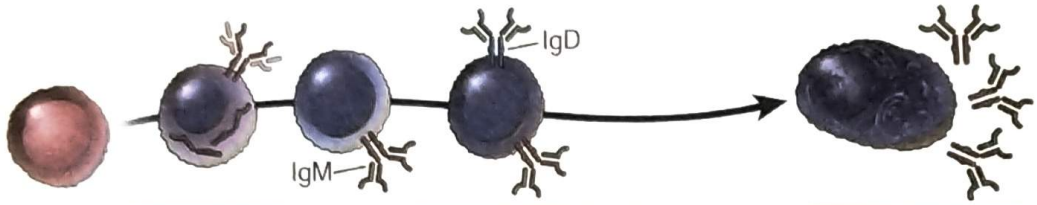
هدف	تأثیر	بیماری
بیماری‌های التهابی (ایمونولوژیکی)		
اینتگرین‌های α_4	ممانعت از ورود سلول‌های ایمنی به روده و CNS	بیماری کرون، مولتیپل اسکلروزیس
CD20	تخلیهٔ سلول‌های B	آرتریت روماتوئید، مولتیپل اسکلروزیس و سایر بیماری‌های خودایمن، لنفوم‌های سلول B
IgE	ممانعت از عملکرد IgE	آسم آلرژیک
TNF	کاهش التهاب	آرتریت روماتوئید، بیماری کرون، پسوریازیس
IL-17	کاهش التهاب	پسوریازیس
سایر بیماری‌ها		
C5	ممانعت از لیز با واسطهٔ کمپلمان	هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)، سندرم اورمی همولیتیک آتیپیک
گلیکوپروتئین IIb/IIIa	مهار تجمع پلاکتی	بیماری قلبی عروقی
لیگاند Rank	ممانعت از سیگنالینگ RANK	استئوپروز بعد از یائسگی، متاستاز استخوان تومورهای توپر (solid)
پروتئین‌های SARS-CoV-2	ممانعت از ورود ویروس	COVID-19
سرطان (جدول ۱-۱۸، فصل ۱۸ را ببینید)		

CNS، سیستم عصبی مرکزی؛ IgE، ایمونوگلبولین E؛ IL، اینترلوکین؛ RSV، ویروس سن‌سیشیال تنفسی؛ TNF، فاکتور نکروز دهندهٔ تومور؛

می‌شود و به طور سنتتیک تولید می‌گردد را نمایان می‌کند. به واسطه غربالگری میلیون‌ها از این نواحی متصل شونده به آنتی‌ژن در آنتی‌بادی سنتتیک، یکی از آنها که برای آنتی‌ژن هدف اختصاصی است می‌تواند شناسایی گردد. آنتی‌بادی‌های انسانی شده در مقایسه با نوع موشی، کمتر بیگانه بوده و احتمال کمتری دارد که پاسخ‌های ضدآنتی‌بادی را القاء کنند. هر چند بخشی از افرادی که به منظور درمان، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاملاً انسانی دریافت می‌کنند، آنتی‌بادی‌های بلوکان تولید می‌کنند که تحت عنوان آنتی‌بادی‌های انسانی ضد انسان (HAHAs) شناخته می‌شوند. اینکه چرا در برخی افراد این اتفاق بروز پیدا می‌کند، مشخص نشده است.

سنتز، به‌هم پیوستن و بروز مولکول‌های Ig

زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلبولین همانند اکثر پروتئین‌های غشایی و ترشحی روی ریبوزوم‌های متصل به غشا در شبکه اندوپلاسمی خشن ساخته می‌شوند. این پروتئین به شبکه اندوپلاسمی منتقل شده و در طی انتقال، زنجیره‌های سنگین ایمونوگلبولین N-glycosylated می‌شوند. تاخوردگی صحیح زنجیره‌های سنگین Ig و اتصال آنها به زنجیره‌های سبک با دخالت پروتئین‌های مقیم در شبکه اندوپلاسمی که چاپرون‌ها (chaperones) یا نگهبان نامیده می‌شوند، انجام می‌گیرد. این پروتئین‌ها که شامل کالنکسین (calnexin) و مولکولی به نام (Binding protein) BiP می‌باشند به پلی‌پپتیدهای Ig تازه ساخته‌شده متصل می‌شود و آنها را حفظ می‌کنند و یا آنها را به صورت اهدافی برای تخریب در می‌آورند مگر آنکه تاخوردگی مناسب پیدا نمایند و به صورت مولکول‌های Ig کامل درآیند. ارتباط‌کووالان زنجیره‌های سبک و سنگین که از طریق ایجاد پیوندهای دی‌سولفیدی پایدار می‌گردد جزئی از فرآیند به هم پیوستن است که آن نیز در شبکه اندوپلاسمیک صورت می‌گیرد. بعد از به‌هم پیوستن اجزا (assembly)، مولکول‌های



Stage of maturation	Stem cell	Pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell	Activated B cell (plasmablast)	Plasma cell
Pattern of immunoglobulin production	None	Cytoplasmic μ heavy chain and pre-B receptor	Membrane IgM	Membrane IgM, IgD	Low rate Ig secretion; heavy chain isotype switching; affinity maturation	High rate Ig secretion; little or no membrane Ig

شکل ۱۰-۵. بروز ایمونوگلبولین در طی بلوغ لنفوسیت B. مراحل بلوغ لنفوسیت B همراه با تغییرات در بروز زنجیره‌های سبک و سنگین Ig نشان داده شده است. زنجیره‌های سنگین IgM به رنگ قرمز، زنجیره‌های سنگین IgD به رنگ آبی و زنجیره‌های سبک به رنگ سبز نشان داده شده است. رویدادهای مولکولی همراه با این تغییرات در فصول ۸ و ۱۲ بحث می‌شوند.

Ig از چاپرون‌ها جدا شده و به سوی سیسترن‌های کمپلکس گلژی هدایت می‌شوند که در آنجا کربوهیدرات‌ها تغییر پیداکرده و آنتی‌بادیها در داخل وزیکول‌ها به غشای پلاسمایی منتقل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های فرم غشایی مشابه لنگر در غشاء پلاسمایی قرار گرفته و آنتی‌بادی‌های فرم ترشحی به خارج سلول منتقل می‌شوند.

بلوغ سلول‌های B از پیش‌تازهای مغز استخوان همراه با تغییرات اختصاصی در بروز ژن‌های Ig و در نتیجه تولید اشکال مختلف مولکول‌های Ig است (شکل ۱۰-۵). سلول pre-B، اولین سلول رده لنفوسیت B که پلی‌پپتیدهای Ig را تولید می‌کند، اشکال غشایی زنجیره سنگین μ را می‌سازند. زنجیره‌های μ به همراه پروتئین‌هائی که جانشین زنجیره سبک (surrogate light chain) نامیده می‌شوند پذیرنده سلول pre-B را تشکیل می‌دهند که در سطح سلول بیان شده و سیگنال‌هایی را فراهم می‌کند که موجب بلوغ می‌شوند. سلول‌های B بالغ و نابالغ زنجیره‌های سبک κ یا λ تولید می‌کنند که به پروتئین‌های μ متصل می‌شوند تا مولکول‌های IgM را ایجاد کنند. سلول‌های B بالغ اشکال غشائی IgMو IgD را بیان می‌کنند (زنجیره‌های سنگین μ و δ که به زنجیره‌های سبک κ یا λ متصل شده‌اند). این پذیرنده‌های Ig غشایی بعنوان پذیرنده‌های سطح سلولی عمل می‌کنند که شناسائی آنتی‌ژن و آغاز فرآیند فعال شدن سلول B را موجب می‌شوند. پذیرنده سلول pre-B و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B به طور غیرکووالان با دو پروتئین غشایی دیگر به نام‌های Igα و Igβ اتصال می‌یابند که اعمال انتقال سیگنال را انجام می‌دهند و برای بروز سطحی IgM و IgD ضروری هستند. رویدادهای مولکولی و سلولی در بلوغ سلول‌های B که اساس این تغییرات در بروز آنتی‌بادی می‌باشند، در فصل ۸ مورد بحث قرار خواهند گرفت.

وقتی که لنفوسیت‌های B بالغ بوسیله آنتی‌ژن‌ها یا محرک‌های دیگری فعال می‌شوند، به پلاسمابلاست‌ها و سپس به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. این پدیده همچنین با تغییراتی در الگوی تولید Ig همراه است. یکی از این تغییرات افزایش تولید فرم ترشحی Ig در مقایسه با فرم غشایی آن است. این تغییرات در طی فرایندهای بعد از نسخه‌برداری ایجاد می‌شود. دومین تغییر، بیان ایزوتایپ‌های دیگری غیر از IgM و IgD می‌باشد که تغییر ایزوتایپ (یاکلاس) زنجیره سنگین (isotype or class switching) نامیده می‌شود. سومین تغییر، جایگزینی‌های اسید آمینهٔ جدید در دومین‌های متغیر زنجیره‌های سنگین و سبک است تا آنتی‌بادی‌های با میل ترکیبی بالا ایجاد شوند، که منجر به تغییری در آنتی‌بادی‌ها می‌شود که بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) نامیده می‌شود. تغییراتی که در بروز آنتی‌بادی‌ها پس از فعال شدن سلولهای B رخ

می‌دهند، در فصل ۱۲ توضیح داده خواهند شد.

نیمه‌عمر آنتی‌بادی‌ها

نیمه عمر آنتی‌بادی‌های در گردش، معیاری است از اینکه این آنتی‌بادی‌ها چه مدت پس از ترشح شدن از سلول‌های B (یا بعد از تزریق در موارد تجویز آنتی‌بادی) در خون باقی می‌مانند. نیمه عمر، متوسط زمانی است، پیش از اینکه تعداد مولکول‌های آنتی‌بادی به نصف کاهش یابند. ایزوتیپ‌های مختلف آنتی‌بادی نیمه‌عمرهای مختلفی در گردش خون دارند. آنتی‌بادی IgE نیمه‌عمر بسیار کوتاهی حدود ۲ روز در گردش خون را دارد (گرچه IgE متصل به سلول همراه با پذیرندهٔ IgE با افینیتی بالا روی ماست‌سل‌ها نیمه‌عمر طولانی دارد، به فصل ۲۰ نگاه کنید). IgA در گردش، نیمه‌عمری حدود ۳ روز دارد (اگرچه بیشتر IgA در جایگاه‌های مخاطی تولید می‌شود و به طور مستقیم به درون لومن روده یا مجاری هوایی ترشح می‌شود)، و IgM در گردش نیمه‌عمر حدود ۴ روز دارد. در مقابل، مولکول‌های IgG در گردش، نیمه‌عمری حدود ۲۱ تا ۲۸ روز دارند.

نیمه‌عمر طولانی IgG به دلیل توانایی اتصال آن به پذیرندهٔ Fc اختصاصی (FcR) به نام **پذیرندهٔ Fc نوزادی (FcRn)** است، که در انتقال IgG از گردش خون مادر به جنین دخالت دارد. FcRn از لحاظ ساختاری مشابه مولکول‌های MHC کلاس I است (در فصل ۶ شرح داده می‌شود). این مولکول در جفت بیان می‌شود که در آنجا مولکول‌های IgG را از میان سلول‌ها از خون مادری به سمت گردش خون جنین منتقل می‌کند (فصل ۱۴ را ببینید). در مهره‌داران بالغ، FcRn روی سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژها و سایر سلول‌ها یافت می‌شود و به IgG که از طریق پینوسیتوز از خون به درون اندوزوم منتقل می‌شود، متصل می‌گردد. IgG در محیط اسیدی اندوزوم به FcRn متصل باقی می‌ماند. FcRn، IgG متصل شده را به سمت لیزوزوم‌ها هدف‌گیری نمی‌کند (سرنوشت معمول بسیاری از ملکول‌های بلعیده شده) بلکه دوباره به سطح سلول برمی‌گردد و آن را در pH خنثی خون آزاد نموده، مولکول IgG را به گردش خون باز می‌گرداند (شکل ۱۱-۵). ماندن داخل سلولی IgG دور از لیزوزوم‌ها، آن را از تجزیه سریع مانند سایر پروتئین‌های سرم نظیر دیگر ایزوتیپ‌های آنتی‌بادی محافظت می‌کند و در نتیجه ایزوتایپ IgG نیمه‌عمر نسبتاً طولانی دارد. نیمه عمرهای ۴ زیرکلاس IgG انسانی، با هم متفاوت است. IgG3 نسبتاً از طول عمر کوتاهی برخوردار است، زیرا اتصال ضعیفی با FcRn برقرار می‌کند. IgG1، IgG2 و IgG4 عمر طولانی دارند.

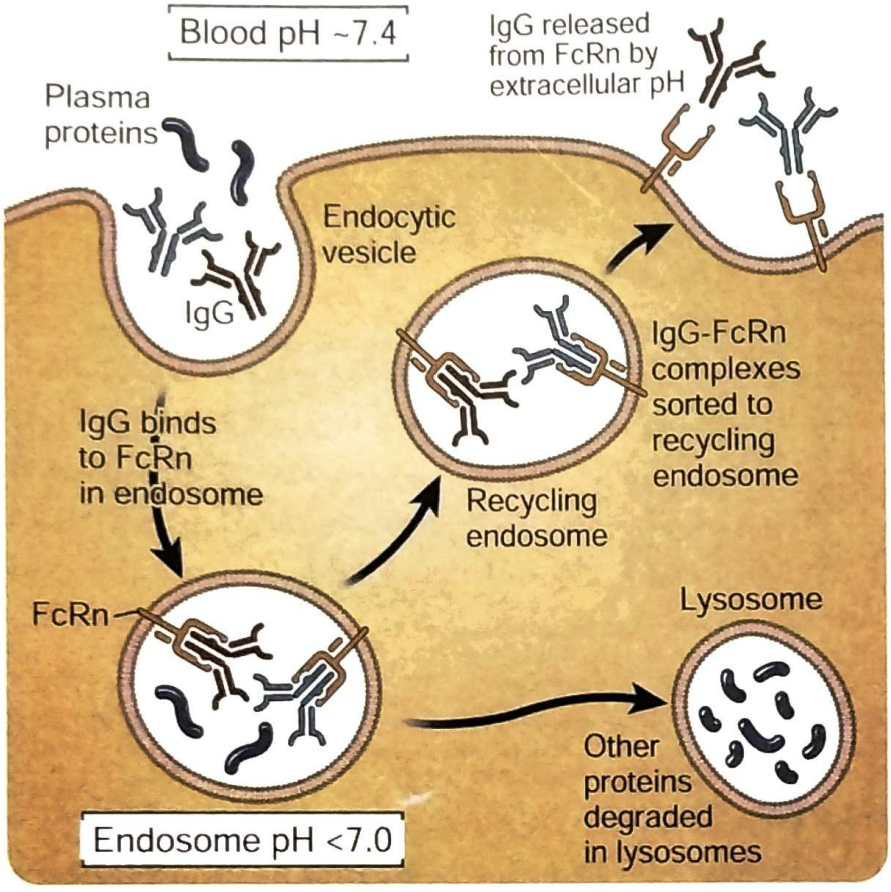
این نیمه‌عمر طولانی IgG به منظور بهره‌برداری درمانی در برخی پروتئین‌های تزریق شده، با تولید پروتئین‌های Fusion حاوی بخش‌های فعال بیولوژیکی پروتئین و بخشی از IgG Fc مورد استفاده قرار گرفته است. بخش Fc، پروتئین‌ها را قادر می‌سازد که به FcRn اتصال یابند و بدین ترتیب نیمه عمر پروتئین‌های تزریقی را افزایش می‌دهد. یک پروتئین Fusion (ادغامی) مفید درمانی، TNFR-Ig است که از دومین خارج سلولی پذیرندهٔ TNF نوع II (TNFR) ادغام شده به دومین Fc مولکول IgG تشکیل شده است. TNFR-Ig مشابه با آنتی‌بادی ضد TNF به TNF متصل شده و اعمال التهابی آن را مهار کرده و در درمان بیماری‌های خودایمن خاص مانند آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده و پسوریازیس مورد استفاده قرار می‌گیرد (شکل ۱۲-۵). یک پروتئین Fusion مفید درمانی دیگر CTLA-4-Ig می‌باشد که دارای دومین خارج سلولی پذیرندهٔ CTLA-4 است که با کمک محرک‌های B7 ادغام می‌شود و آنها را مهار می‌کند. این پروتئین نیز در درمان آرتریت روماتوئید و رد پیوند کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرد.

اتصال آنتی‌بادی و آنتی‌ژن

تمام اعمال آنتی‌بادی‌ها وابسته به توانایی آنها در اتصال اختصاصی به آنتی‌ژن‌ها است. در ادامه ویژگی آنتی‌ژن‌ها و نحوهٔ شناسایی آنها توسط آنتی‌بادی‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

ماهیت آنتی‌ژن‌های بیولوژیک

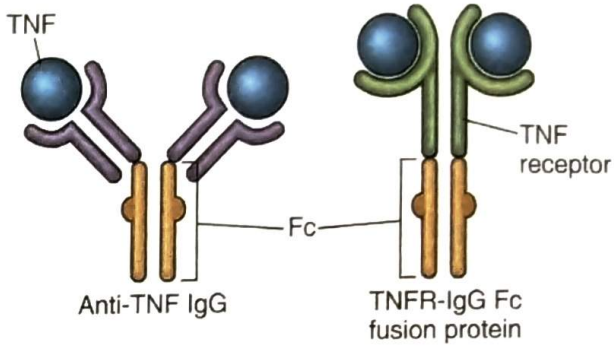
هر ماده‌ای که بتواند به طور اختصاصی به مولکول آنتی‌بادی یا TCR متصل شود آنتی‌ژن (antigen) نامیده می‌شود. آنتی‌ژن‌هایی که توسط آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند می‌توانند تقریباً همه انواع مولکول‌های بیولوژیک مثل متابولیت‌های ساده حدواسط، قندها، لیپیدها، اتاکوئیدها (autacoids) و هورمون‌ها و همین طور ماکرومولکولهایی



شکل ۱۱-۵. neonatal Fc receptor (FcRn) با نیمه‌عمر طولانی مولکول‌های IgG در ارتباط است. مولکول‌های IgG میکروپینوسیتوز شده در سلول‌های اندوتلیال به FcRn، که یک پذیرندهٔ متصل‌شونده به IgG در محیط اسیدی اندوزوم‌ها است متصل می‌شوند. در سلول‌های اندوتلیال FcRn مولکول‌های IgG را دور از تخریب لیزوزومی نگه می‌دارند و هنگامی که وزیکول‌ها به سطح سلول متصل می‌شوند کمپلکس FcRm را ایجاد نموده و به pH خنثی رسیده و آزاد می‌شوند.

چون کمپلکس کربوهیدرات‌ها، فسفولیپیدها، اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها باشند. در مقابل، اکثر سلول‌های T فقط پپتیدها را شناسایی می‌کنند (فصل ۶ را ببینید).

همهٔ آنتی‌ژن‌هایی که توسط لنفوسیت‌های اختصاصی یا آنتی‌بادی‌های ترشح شده شناسایی می‌شوند، قادر به فعال‌کردن لنفوسیت‌ها نمی‌باشند. مولکول‌هایی را که سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی می‌شوند، **ایمونوژن** (immunogen) می‌نامند. ماکرومولکول‌ها در تحریک سلول‌های B برای شروع پاسخ‌های ایمنی هومورال مؤثر می‌باشند، زیرا سلول‌های B برای فعال‌شدن نیازمند کنار هم قرارگرفتن (cross-linking - اتصال متقاطع) پذیرنده‌های آنتی‌ژنی متعدد می‌باشند. مولکول‌های شیمیائی کوچک مثل دی‌نیتروفنل قادر به اتصال به آنتی‌بادی هستند و از این رو آنتی‌ژن می‌باشند اما به تنهایی نمی‌توانند سلول‌های B را فعال کنند زیرا آنها در یک زمان، فقط به یک پذیرنده سلول B می‌توانند متصل شوند. ایمونولوژیست‌ها معمولاً به منظور تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه چنین مواد شیمیایی کوچکی، قبل از ایمونیزه‌کردن، چندین کپی از مولکول‌های کوچک را به پروتئین یا پلی‌ساکارید متصل می‌نمایند. در این موارد، مولکول شیمیایی کوچک **هاپتن** (hapten) و مولکول بزرگی که به آن کونژوگه شده است **حامل** (carrier) نامیده می‌شود. مجموعهٔ هاپتن - کریر برخلاف هاپتن آزاد، می‌تواند به چندین پذیرنده آنتی‌ژنی در سطح یک سلول B متصل شود و از این رو به عنوان یک ایمونوژن عمل کند این پدیده، جهت تولید واکسن‌های کارآمد به کار گرفته شده است (فصل ۱۲ را ببینید).

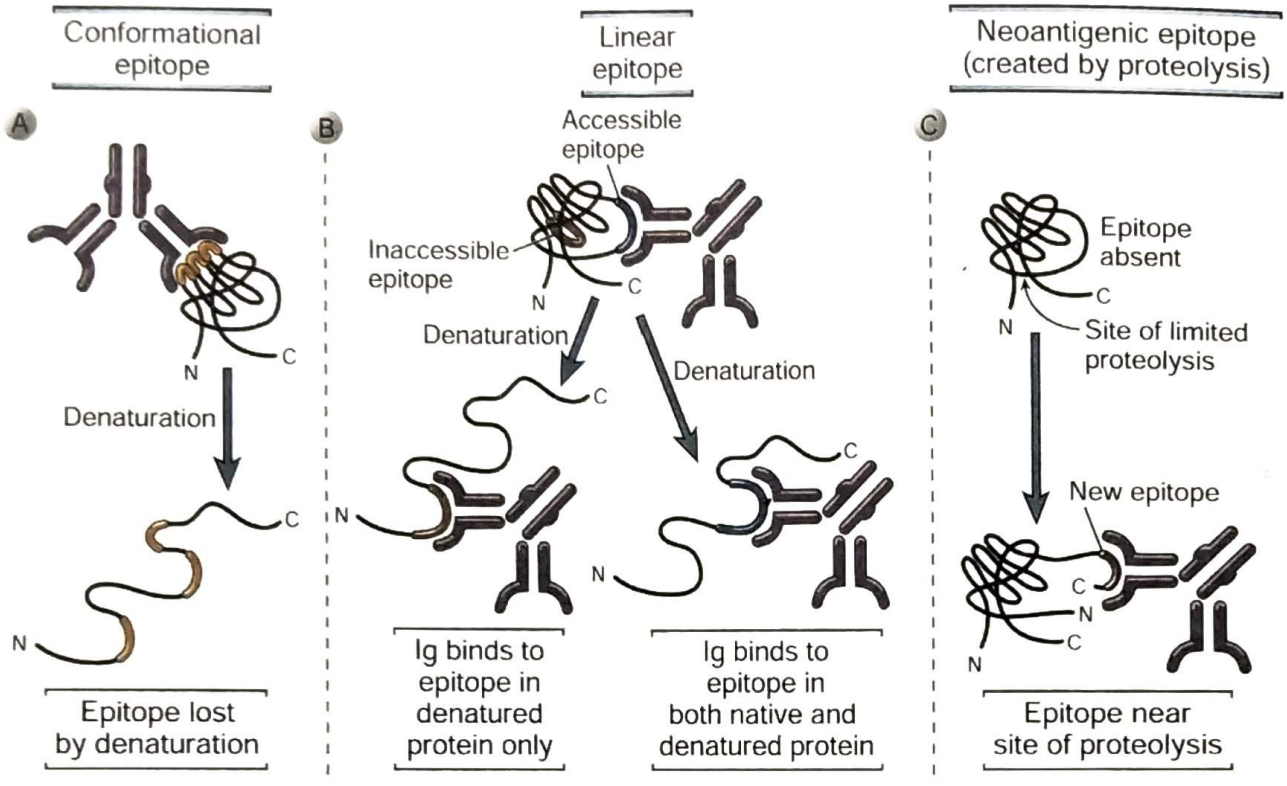


شکل ۱۲-۵. یک آنتی‌منوکلونال و یک پروتئین فیوژن پذیرنده سایتوکاین- ایمونوگلبولین G (IgG) که هر دو استفادهٔ درمانی دارند. یک آنتی‌بادی اختصاصی فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) (سمت چپ) می‌تواند به سایتوکاین متصل شده و آن را مهار نماید. دومین خارج سلولی پذیرنده TNF (سمت راست) نیز یک آنتاگونیست سایتوکاین بوده و اتصال این دومین پذیرنده محلول به یک دومین IgG Fc (به وسیله تکنولوژی DNA نوترکیب) نیمه عمر پذیرنده را در گردش خون افزایش می‌دهد.

ماکرومولکول‌ها مانند پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک بسیار بزرگتر از ناحیهٔ اتصالی آنتی‌ژن در یک مولکول آنتی‌بادی هستند (شکل ۶-۵). بنابراین، هر مولکول آنتی‌بادی فقط به بخشی از ماکرومولکول که **شاخص** (determinant) یا **اپی‌توپ** (epitope) نامیده می‌شود، اتصال می‌یابد. این دو واژه مترادف هم هستند و در سراسر این کتاب به جای همدیگر به کار می‌روند. بخشی از آنتی‌بادی که مستقیماً با اپی‌توپ برهمکنش دارد پاراتوپ نامیده می‌شود. به طور معمول، ماکرومولکول‌ها دارای چند شاخص می‌باشند؛ برخی از این شاخص‌ها ممکن است تکراری باشند که با توجه به تعریف، هر یک از آنها می‌توانند به یک آنتی‌بادی متصل گردند. حضور چندین شاخص یکسان در یک آنتی‌ژن را **پلی‌والان (polyvalency)** یا **مولتی‌والان (multivalency)** بودن می‌نامند. اکثر پروتئین‌های کروی دارای چندین اپی‌توپ یکسان نبوده و پلی‌والان نیستند، اما بسیاری از پروتئین‌های یکسان ممکن است بر سطح سلولی نظیر سطح میکروب‌ها آرایش پلی‌والان نشان دهند. در مورد پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک، اپی‌توپ‌های یکسانی در فواصل منظم قرار گرفته‌اند و در همان مولکول تکرار می‌شوند که به این مولکول‌ها پلی‌والان می‌گویند. کربوهیدرات‌ها نیز می‌توانند بر روی سطوح میکروبی آرایش‌های پلی‌والان نشان دهند. آنتی‌ژن‌های پلی‌والان می‌توانند باعث تجمع پذیرنده‌های سلول B و در نتیجه شروع فرآیند فعال‌شدن سلول B شوند (فصل ۱۲ را ببینید).

آرایش فضایی اپی‌توپ‌های مختلف بر روی یک مولکول پروتئینی منفرد ممکن است از چند طریق بر اتصال آنتی‌بادی‌ها تأثیر بگذارد. هنگامی که شاخص‌ها از نظر فضایی به خوبی از هم جدا باشند، دو یا چند مولکول آنتی‌بادی می‌توانند به یک آنتی‌ژن پروتئینی متصل شوند بدون این که بر روی همدیگر تأثیر بگذارند؛ چنین شاخص‌هایی با هم همپوشانی ندارند (nonoverlapping). زمانی که دو شاخص نزدیک یکدیگر باشند، اتصال آنتی‌بادی به شاخص اول ممکن است با اتصال آنتی‌بادی به شاخص دوم تداخل فضائی ایجاد کند، چنین شاخص‌هایی با هم همپوشانی دارند (overlapping). در موارد نادری، اتصال آنتی‌بادی اول سبب تغییر در ساختار فضائی آنتی‌ژن می‌شود و با روش‌هائی غیر از ممانعت فضایی روی اتصال آنتی‌بادی دوم به قسمت دیگری از پروتئین تأثیر مثبت یا منفی می‌گذارد. چنین واکنش‌های متقابل را اثرات آلوستریک (allosteric effects) می‌نامند.

هر شکل یا سطح در دسترس از یک مولکول که توسط آنتی‌بادی شناسایی می‌شود یک شاخص آنتی‌ژنیک یا یک اپی‌توپ را تشکیل می‌دهد. شاخص‌های آنتی‌ژنی ممکن است بر روی هر نوع ترکیبی نظیر کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک یافت شوند، که این شناسایی تنها محدود به موارد نامبرده شده نمی‌باشد. در مورد پروتئین‌ها، شکل‌گیری برخی از شاخص‌ها فقط وابسته به ساختمان اول مولکول می‌باشند و برخی دیگر ناشی از ساختمان سوم یا شکل فضایی آنها می‌باشند (شکل ۱۳-۵). اپی‌توپ‌هایی که از چندین واحد اسید آمینه مجاور هم بوجود می‌آیند، به نام شاخص‌های خطی (linear determinants) نامیده می‌شوند. معمولاً جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در یک آنتی‌بادی می‌تواند به شاخص‌های خطی به طول تقریبی ۶ اسید آمینه متصل شود. شاخص‌های خطی در پروتئین تا خوردهٔ طبیعی، به شرطی می‌توانند در دسترس آنتی‌بادی‌ها قرار گیرند که در قسمت



شکل ۱۳-۵. ماهیت شاخص‌های آنتی‌ژنی. شاخص‌های آنتی‌ژنی (که با رنگ‌های نارنجی، قرمز و آبی نشان داده شده‌اند)، به چین‌خوردگی پروتئین (شاخص‌های فضایی) و ساختمان اول‌بستگی دارند. برخی از شاخص‌ها در پروتئین‌های طبیعی در دسترس هستند و در اثر دناتوره شدن از بین می‌روند (**A**)، در حالی که بقیه فقط بعد از بازشدن چین‌خوردگی پروتئین، ظاهر می‌شوند (**B**). شاخص‌های جدید در اثر تغییرات پس از سنتز مانند شکسته شدن پیوند پپتیدی به وجود می‌آیند (**C**). N و C در انتهاهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

سطحی آن یا در ناحیه‌ای با ساختار فضایی گسترده (extended conformation)واقع شده باشند. در سایر موارد، شاخص‌های خطی در شکل فضائی طبیعی، قابل دسترسی نیستند و فقط زمانی که پروتئین دناتوره (denatured) شود، ظاهر می‌گردند. برعکس، شاخص‌های فضایی (conformational determinants) مجموعه‌ای از واحدهای اسید آمینه‌ای هستند که پشت سرهم (در یک ردیف) نمی‌باشند و در هنگام تاخوردگی مولکول پروتئین، در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه شاخص‌های خطی خاص و آنتی‌بادیهای اختصاصی برای شاخص‌های فضایی می‌توان به ترتیب مشخص نمود که آیا پروتئین دناتوره شده یا شکل فضایی طبیعی خود را حفظ کرده است. پروتئین‌ها ممکن است در معرض تغییراتی چون گلیکوزیلاسیون، فسفوریلاسیون، یوبیکوئیتیناسیون، استیلاسیون و یا پروتئولیز قرار گیرند. این تغییرات با تغییر در ساختمان پروتئین می‌توانند اپی‌توپ‌های جدید ایجاد کنند. اپی‌توپ‌های جدید همچنین ممکن است در یک تومور، به واسطه موتاسیون‌های ژن‌های کدکننده پروتئین‌های خودی ایجاد شوند. این اپی‌توپ‌ها که به واسطه تغییرات پس از ترجمه یا موتاسیون القا می‌شوند شاخص‌های آنتی‌ژنی جدید (neoantigenic determinants) نامیده می‌شوند و توسط آنتی‌بادیهای اختصاصی قابل شناسایی هستند.

اساس ساختاری و شیمیایی اتصال به آنتی‌ژن

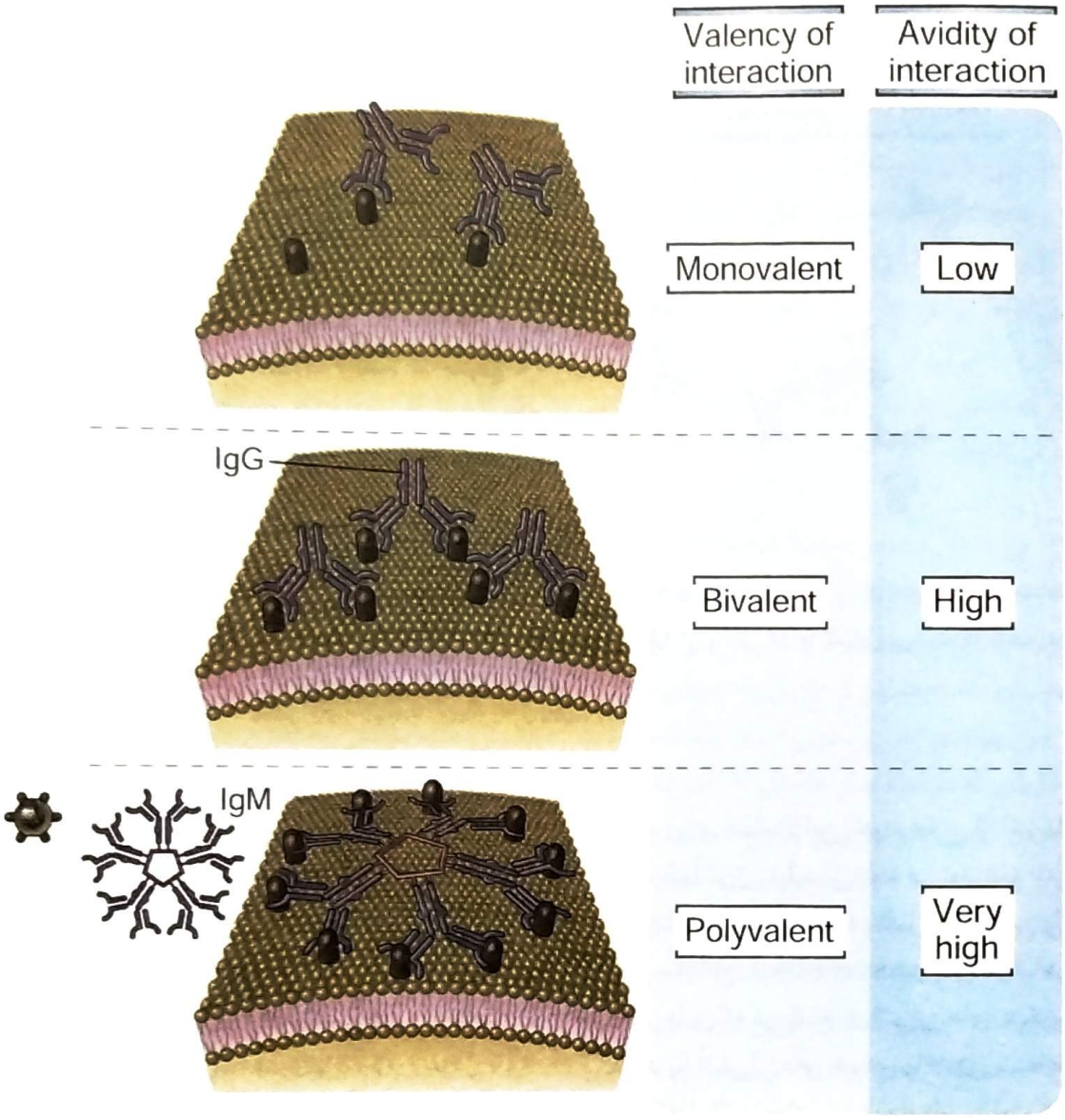
جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن در اکثر آنتی‌بادی‌ها سطوح صافی هستند که می‌توانند پذیرای اپی‌توپهای فضایی ماکرومولکول‌ها باشند و اتصال آنتی‌بادیها به ماکرومولکولهای بزرگ را میسر کنند *(شکل ۶-۵).* CDR های شش‌گانه، سه تا از زنجیره سبک و سه تا از

زنجیرهٔ سنگین می‌توانند گسترش پیدا کرده و یک سطح وسیع را ایجاد نمایند. در تعدادی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای مولکول‌های کوچک مانند مونوساکاریدها و داروها، آنتی‌ژن به شیار ایجاد شده از طریق کنار هم قرارگرفتن CDR های دومین‌های VL و VH متصل می‌شود.

شناسایی آنتی‌ژن به وسیلهٔ آنتی‌بادی به صورت اتصال غیرکووالان و برگشت‌پذیر است. انواع واکنش‌های غیرکووالان از جمله نیروهای الکترواستاتیک، پیوندهای هیدروژنی، نیروهای واندروالانس و واکنش‌های هیدروفوبیک در اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی شرکت می‌کنند. اهمیت نسبی هر یک از این پیوندها بسته به ساختار جایگاه اتصالی آنتی‌ژن هر مولکول آنتی‌بادی و ساختار شاخص‌های آنتی‌ژنیک تغییر می‌کند. نیروی اتصالی بین یک جایگاه اتصالی آنتی‌بادی و یک اپی‌توپ آنتی‌ژنی را **میل پیوندی** (affinity) آنتی‌بادی گویند. معمولاً میل پیوندی رابا ثابت تفکیک (dissociation constant [K_d]) نشان می‌دهند که نشانگر این است که جداکردن (dissociate) کمپلکس آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی و تبدیل آن به اجزاء سازندهٔ آن به وسیله تغییر غلظت آنها تا چه میزان ساده است. یک K_d کوچکتر، نشان‌دهنده واکنش قویتر یا میل پیوندی بالاتر است چون غلظت کمتری از آنتی‌ژن و آنتی‌بادی جهت تشکیل کمپلکس مورد نیاز می‌باشد. در مورد آنتی‌بادی‌های تولید شده در جریان پاسخ‌های ایمنی تیپیک معمولاً K_d، بین 10^{-7} M تا 10^{-11} M تغییر می‌کند. سرم فرد ایمیونیزه شده، حاوی مخلوطی از آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی مختلف برای آنتی‌ژن است.

مولکول آنتی‌بادی به دلیل داشتن ناحیه لولا انعطاف‌پذیر می‌باشد، از این رو یک آنتی‌بادی می‌تواند با بیش از یک جایگاه اتصالی به یک آنتی‌ژن چند ظرفیتی متصل شود. در IgE یا IgG این اتصال می‌تواند حداکثر با دو جایگاه اتصالی انجام شود که هر یک از آنها روی یک Fab قرار گرفته‌اند. ولی در مورد IgM پنتامر، هر آنتی‌بادی به تنهایی می‌تواند با حداکثر ده جایگاه مختلف، اتصال نیز برقرار کند (شکل ۱۴-۵). آنتی‌ژن‌های پلی‌والان بیش از یک کپی از هر یک شاخص خاص را دارند. علی‌رغم این که میل پیوندی هر جایگاه اتصال به آنتی‌ژن برای هر یک از اپی‌توپ‌های یک آنتی‌ژن پلی‌والان یکسان می‌باشد ولی نیروی اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن، با درنظر گرفتن تمام جایگاه‌های اتصالی آنتی‌بادی به تمام اپی‌توپهای در دسترس آنتی‌ژن محاسبه می‌گردد. این نیروی کلی اتصال را **میل پیوندی تام** (avidity) گویند و بسیار قویتر از میل پیوندی هر یک از جایگاه‌ها به تنهایی می‌باشد. بنابراین، یک مولکول IgM با میل پیوندی پایین می‌تواند به طور بسیار محکمی به یک آنتی‌ژن چند ظرفیتی متصل شود، چون تعداد زیادی از واکنش‌های با میل پیوندی پایین (تا ۱۰ پیوند در هر مولکول IgM) می‌توانند یک واکنش با میل پیوندی تام قوی به‌وجود آورند.

همانطور که قبلاً شرح داده شد، آنتی‌ژن‌های پلی‌والان در فعال‌کردن سلول‌های B اهمیت دارند. واکنش‌های چند ظرفیتی بین آنتی‌ژن و آنتی‌بادی، از نظر بیولوژیک حائز اهمیت هستند، زیرا بسیاری از اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها زمانی به اندازه مطلوب تحریک می‌شوند که دو یا چند مولکول آنتی‌بادی از طریق اتصال به یک آنتی‌ژن چندظرفیتی در کنار هم قرار گیرند. اگر یک آنتی‌ژن چندظرفیتی با آنتی‌بادی اختصاصی خود در یک لولهٔ آزمایش مخلوط شود، این دو به یکدیگر اتصال پیداکرده و **کمپلکس‌های ایمنی** (immune complexes) را به‌وجود می‌آورند (شکل ۱۵-۵). در غلظت‌های مناسب که منطقه تعادل (zone of equivalence) نامیده می‌شود آنتی‌بادی و آنتی‌ژن شبکه‌ای با اتصالات متقاطع وسیع از مولکول‌های چسبیده تشکیل می‌دهند به گونه‌ای که تمام و یا اکثر مولکول‌های آنتی‌ژن و آنتی‌بادی به صورت توده‌های بزرگی به همدیگر متصل می‌شوند. تجزیه کمپلکس‌های ایمنی به توده‌های کوچکتر هم از طریق افزایش غلظت آنتی‌ژن صورت می‌گیرد که در آن مولکول‌های آنتی‌ژن آزاد، جای آنتی‌ژن اتصال یافته به آنتی‌بادی را می‌گیرند (ناحیهٔ فزونی آنتی‌ژن zone of antigen excess) و هم از طریق افزایش غلظت آنتی‌بادی صورت می‌گیرد که در آن مولکول‌های آنتی‌بادی آزاد به جای آنتی‌بادی‌های اتصال یافته به شاخص‌های آنتی‌ژنی قرار می‌گیرند (ناحیهٔ فزونی آنتی‌بادی zone of antibody excess). اگر ناحیه تعادل در بدن (in vivo) حاصل شود، کمپلکس‌های ایمنی بزرگ در گردش خون تشکیل می‌شوند. کمپلکس‌های ایمنی که در دیواره عروق خونی بافت‌ها به دام افتاده‌اند یا در آن محل شکل

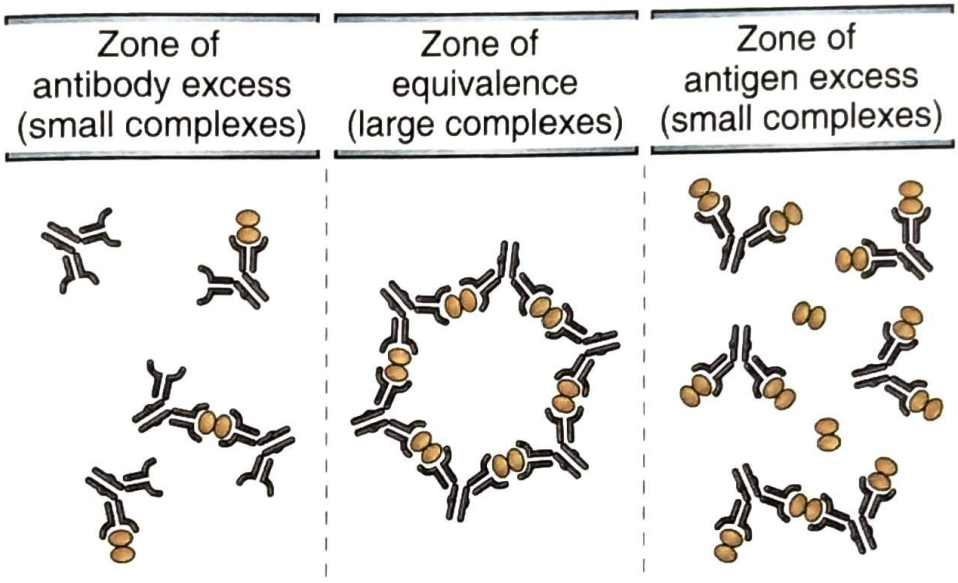


شکل ۱۴-۵. ظرفیت و میل پیوندی تام واکنشهای آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی. آنتی‌ژنهای تک‌ظرفیتی یا اپی‌توپهائی که در فاصلهٔ دور از همدیگر بر سطوح سلولی قرار دارند، با یک جایگاه اتصالی یک مولکول آنتی‌بادی وارد واکنش می‌شوند. اگرچه میل پیوندی این واکنش ممکن است بالا باشد ولی میل پیوندی تام آن نسبتاً پائین است. زمانی که شاخص‌های تکراری بر روی یک سطح سلولی به اندازهٔ کافی نزدیک به همدیگر هستند، هر دو جایگاه اتصالی آنتی‌ژن یک مولکول ایمونوگلبولین G (IgG) می‌توانند اتصال یابند و باعث به‌وجود آمدن میل پیوندی تام بالاتری گردند که ناشی از واکنش دوظرفیتی می‌باشد. ناحیهٔ لولای مولکول IgG، تغییرشکل مورد نیاز برای اشغال‌شدن همزمان هر دو جایگاه اتصالی را فراهم می‌کند. مولکولهای IgM، ده جایگاه اتصال به آنتی‌ژن یکسان دارند که از نظر تئوری می‌توانند به طور همزمان به ده شاخص تکراری یکسان بر روی یک سطح سلولی متصل شوند و در نتیجه باعث به‌وجودآمدن واکنش پلی‌والان با میل پیوندی تام بالا گردند.

گرفته‌اند، می‌توانند آغازگر واکنش التهابی و در نتیجه بیماری‌های کمپلکس ایمنی (immune complex diseases) باشند (فصل ۱۹ را ببینید).

ارتباط بین ساختار و عملکرد مولکول‌های آنتی‌بادی

بسیاری از خصوصیات ساختاری آنتی‌بادیها برای شناسایی آنتی‌ژنها و انجام اعمال اجرائی‌شان ضروری هستند. در



شکل ۱۵-۵. کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی. اندازه کمپلکس‌های (ایمنی) آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی حاصل اثر غلظت‌های نسبی آنتی‌ژن و آنتی‌بادی می‌باشد. کمپلکس‌های بزرگ در غلظت‌هایی از آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی و آنتی‌بادی‌ها تشکیل می‌شوند که ناحیه تعادل نامیده می‌شوند، در حالت فزونی نسبی آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی کمپلکس‌ها کوچکتر هستند.

بخش بعدی، ما چگونگی مشارکت ساختمان آنتی‌بادی در اعمال آنها را بطور خلاصه شرح خواهیم داد.

ویژگی‌های مرتبط با شناسایی آنتی‌ژن

آنتی‌بادی‌ها قادر به شناسائی اختصاصی طیف وسیعی از آنتی‌ژنها با افینیتی متفاوت هستند. تمام ویژگی‌های شناسائی آنتی‌ژن ناشی از خواص ناحیه V آنتی‌بادی است.

ویژگی (Specificity)

آنتی‌بادی‌ها ویژگی قابل توجهی برای آنتی‌ژن‌ها دارند و تفاوت‌های جزئی در ساختار شیمیایی آنها را از هم تشخیص می‌دهند. این ویژگی دقیق آنتی‌بادی‌ها در مورد شناسایی همه انواع مولکول‌ها صدق می‌کند. برای نمونه، آنتی‌بادی‌ها می‌توانند دو شاخص خطی پروتئین را از هم تشخیص دهند که فقط در موقعیت یک اسید آمینه جانشین که تأثیر کمی هم بر روی ساختمان دوم پروتئین دارد، با هم تفاوت دارند. این درجه از ویژگی برای این که آنتی‌بادی‌های تولید شده در پاسخ به آنتی‌ژن‌های یک میکروب با مولکول‌های خودی دارای ساختمان مشابه یا آنتی‌ژن‌های میکروبی دیگر واکنش ندهند، ضروری است. با این وجود، بعضی از آنتی‌بادی‌هایی که علیه یک آنتی‌ژن تولید می‌شوند می‌توانند به آنتی‌ژن‌های مختلف اما با ساختمان مشابه متصل شوند. این واکنش را **واکنش متقاطع** (cross-reaction) گویند. گاهی اوقات آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ به آنتی‌ژن‌های میکروبی تولید می‌شوند با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع نشان می‌دهند که اساس ایجاد بیماری‌های ایمنولوژیک خاصی می‌باشد (فصل ۱۹ را ببینید).

تنوع (Diversity)

همانطور که در ابتدای فصل گفته شد، هر فرد قادر است تعداد بسیار زیادی از آنتی‌بادی‌ها را با ساختمان متمایز، در حدود میلیون‌ها نوع را تولید نماید که هر یک ویژگی مجزایی دارند. در هر فرد توانایی آنتی‌بادی‌ها را در اتصال اختصاصی به تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌های مختلف **تنوع** (diversity) و مجموعهٔ کلی آنتی‌بادی‌ها با ویژگی‌های مختلف را **گنجینهٔ آنتی‌بادی** (antibody repertoire) می‌نامند. مکانیسم‌های ژنتیکی که باعث تولید چنین گنجینهٔ عظیم آنتی‌بادی‌ها می‌شوند، منحصراً در لنفوسیت‌های B روی می‌دهند (و مکانیسم‌های مشابهی برای ایجاد تنوع TCR در

سلول‌های T وجود دارد). این تنوع، حاصل بازآرائی تصادفی مجموعه‌ای محدود از توالی‌های DNA ژرم‌لاین (germline) به ارث رسیده (که طی آن ژن‌های عملکردی کدکنندهٔ مناطق V زنجیره‌های سنگین و سبک، تشکیل می‌شوند) و همچنین اضافه‌شدن توالی نوکلئوتیدها طی پدیدهٔ بازآرایی می‌باشد. این مکانیسم‌ها به تفصیل در فصل ۸ بحث می‌شوند. میلیون‌ها تغییر ساختاری در مناطق بسیار متغیر اتصال به آنتی‌ژن در هر دو زنجیره سنگین و سبک روی می‌دهند و به همین علت، تعیین‌کننده ویژگی در برابر آنتی‌ژن‌ها می‌باشند.

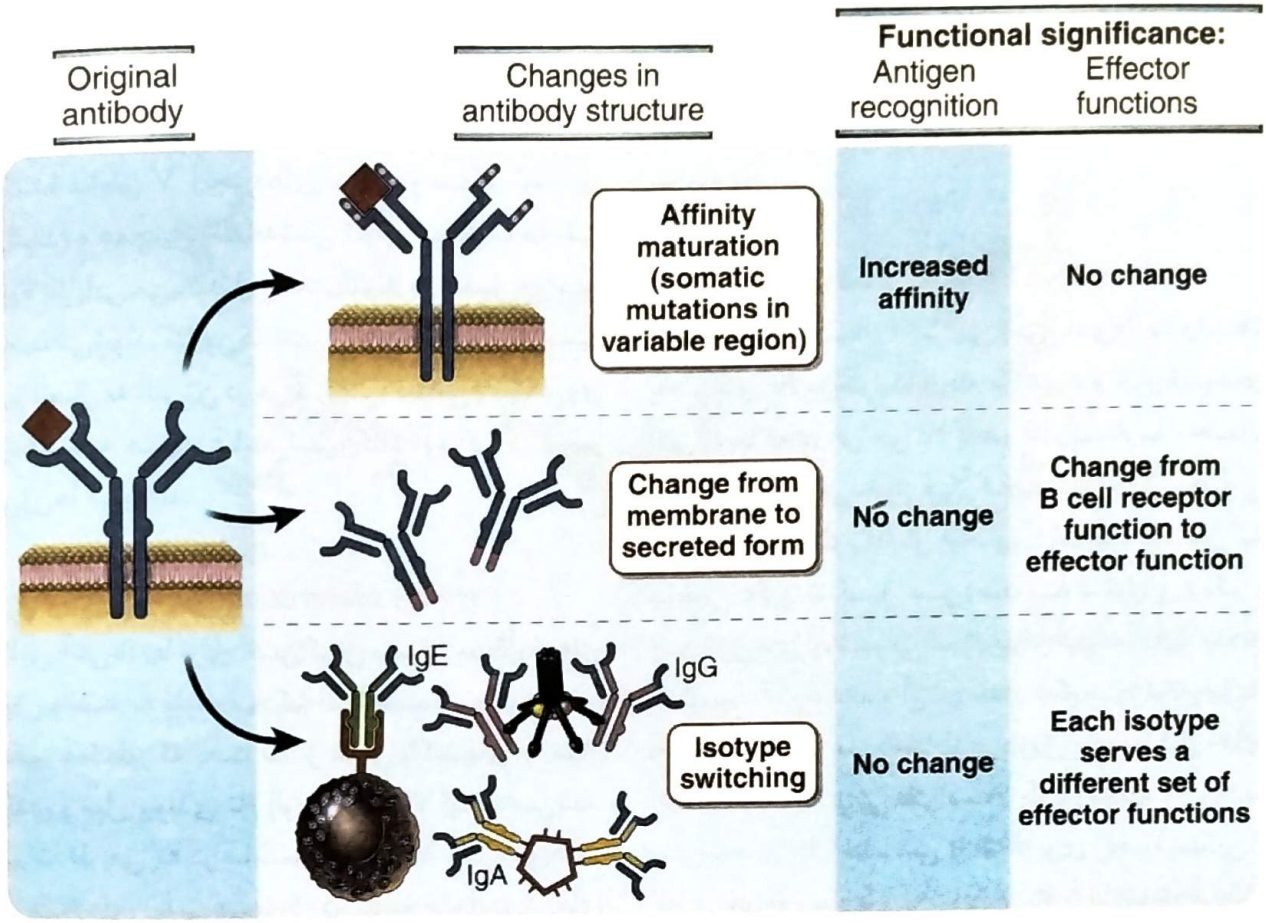
بلوغ میل پیوندی (Affinity maturation)

توانایی آنتی‌بادیها برای خنثی کردن سموم و میکروب‌های عفونی وابسته به پیوند محکم آنها است. این پیوندهای محکم، همانطور که بحث شد از طریق واکنشهای با میل پیوندی و میل پیوندی تام (اویدیتی) بالا ایجاد می‌شود. تغییرات ظریفی که در ساختمان مناطق V آنتی‌بادی‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی هومورال در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی روی می‌دهند، مکانیسمی است که منجر به تولید آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بالا می‌شوند. این تغییرات به دلیل پدیده موتاسیون سوماتیک (somatic mutation) در لنفوسیت‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن ایجاد می‌شوند که در این روند ساختمان‌های دومین V جدیدی به وجود می‌آیند که بعضی از آنها با میل پیوندی بیشتری از دومین‌های V اصلی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند (شکل ۱۶-۵). آن دسته از سلول‌های B که آنتی‌بادی با میل پیوندی بالاتر تولید می‌کنند، ترجیحاً به آنتی‌ژن متصل می‌شوند و در نتیجهٔ گزینش (selection) متعاقب تماس‌های بعدی با آنتی‌ژن، سلول‌های B غالب (dominant) را ایجاد می‌کنند. این روند را **بلوغ میل پیوندی** (affinity maturation) می‌نامند که منجر به افزایش میانگین میل پیوندی آنتی‌بادی‌های متصل شونده به یک آنتی‌ژن در طی پیشرفت پاسخ هومورال می‌شود. بنابراین، K_d یک آنتی‌بادی که در طی پاسخ ایمنی اولیه در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی ایجاد می‌شود بین 10^{-9} M ـ 10^{-7} است در پاسخ‌های بعدی به همان آنتی‌ژن (پاسخ‌های ثانویه) که ممکن است در عفونت‌های مکرر با همان گونه‌های میکروب و یا در ایمونیزاسیون‌های مکرر رخ دهد، میل پیوندی افزایش یافته و اغلب منجر می‌شود که K_d به 10^{-11} M یا حتی کمتر از این برسد. مکانیسم‌های بلوغ میل پیوندی در فصل ۱۲ بحث خواهند شد.

ویژگی‌های مرتبط با اعمال اجرایی

بسیاری از اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها با واسطهٔ بخش‌های Fc مولکول‌ها انجام می‌شوند و ایزوتایپ‌های آنتی‌بادیها که در نواحی Fc با هم تفاوت دارند، اعمال مجزایی انجام می‌دهند. قبلاً گفتیم که اعمال اجرائی آنتی‌بادی‌ها مستلزم اتصال نواحی C زنجیرهٔ سنگین که بخش Fc را تشکیل می‌دهند، به سلولهای دیگر و پروتئین‌های پلاسمائی است. برای نمونه، IgG سطح میکروب را می‌پوشاند و آنها را هدف فاگوسیتوز نوتروفیل‌ها وماکروفاژها قرار می‌دهد. بدین‌طریق که مولکول IgG اتصال یافته به آنتی‌ژن قادر است از طریق منطقه Fc خود به پذیرنده‌های Fc اختصاصی (FcRs) برای زنجیرهٔ سنگین γ که بر روی نوتروفیلها و ماکروفاژها یافت می‌شوند، متصل شود. در مقابل، IgE به ماست‌سل‌ها متصل شده و باعث تخلیهٔ گرانول‌های ماست‌سل‌ها می‌شود، زیرا ماست‌سل‌ها FcRهای اختصاصی برای IgE را بارز می‌کنند. مکانیسم مؤثر دیگر در ایمنی هومورال که وابسته به Fc می‌باشد، فعال‌شدن مسیر کلاسیک کمپلمان است. این سیستم، میانجی‌های التهابی تولید می‌کند و موجب افزایش فاگوسیتوز و لیز میکروب‌ها می‌شود. این مسیر با اتصال یکی از پروتئین‌های کمپلمان به نام C1q به نواحی Fc، در IgG یا IgM کمپلکس‌شده با آنتی‌ژن، آغاز می‌گردد. در ایزوتایپ‌های مختلف، جایگاه‌های اتصالی به کمپلمان و FcR در دومین‌های C زنجیره سنگین می‌باشند (به شکل ۱-۵ نگاه کنید). ساختمان و اعمال FcRs و پروتئین‌های کمپلمان در فصل ۱۳ بحث می‌شوند.

اعمال اجرائی آنتی‌بادیها تنها بوسیله مولکول‌های Ig متصل به آنتی‌ژن و نه Ig آزاد آغاز می‌شوند. دلیل این که تنها آنتی‌بادیهای متصل به آنتی‌ژن‌ها مکانیسم‌های اجرایی را فعال می‌کنند این است که دو یا تعداد بیشتری از قطعات Fc آنتی‌بادی کنار هم برای اتصال پروتئین‌های کمپلمان و FcRهای فاگوسیت‌ها لازم هستند (فصل ۱۳) و سیستم‌های



شکل ۱۶-۵. تغییرات ساختار آنتی‌بادی در جریان پاسخ‌های ایمنی هومورال. در این شکل تغییرات ساختاری آنتی‌بادیهائی که به وسیلهٔ اخلاف سلول‌های B فعال‌شده (یک کلون) ایجاد می‌شوند و نیز تغییرات مرتبط با اعمال آنها به تصویر درآمده است. در طی بلوغ میل پیوندی، موتاسیون‌هایی در مناطق متغیر (V) (که با نقاط زرد نشان داده شده‌اند) روی می‌دهند که سبب تغییر در ویژگی دقیق آنتی‌بادی بدون تغییر در اعمال اجرایی وابسته به مناطق ثابت (C) آن می‌شوند. سلول‌های B فعال شده از سلول‌هایی که به طور عمده آنتی‌بادی‌های غشایی با مناطق درون غشایی و سیتوپلاسمی دارند به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تبدیل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده ممکن است موتاسیون در ژن V را نشان دهند یا ندهند (یعنی ترشح آنتی‌بادی می‌تواند قبل و یا بعد از بلوغ میل پیوندی انجام گیرد). در هنگام ایزوتایپ سوئیچینگ، تغییرات در مناطق ثابت اتفاق می‌افتند (که با تغییر رنگ بنفش به سبز یا زرد نشان داده شده‌اند) اما در مناطق V اتصالی آنتی‌ژن تغییری روی نمی‌دهد. ایزوتایپ سوئیچینگ هم در آنتی‌بادیهای ترشحی و هم در غشایی دیده می‌شود. اساس مولکولی این تغییرات در فصل ۱۲ بحث می‌شوند.

اجرائی متفاوتی را تحریک می‌کنند. نیاز به مولکولهای آنتی‌بادی در کنار هم جهت فعال شدن مکانیسم‌های اجرائی، موجب می‌شود که این مکانیسم‌ها در جهت حذف آنتی‌ژنهائی که به طور اختصاصی توسط آنتی‌بادی شناسائی شده‌اند عمل نمایند و از بروز پاسخ‌های اضافی و نامناسب به وسیله آنتی‌بادیهای آزاد در گردش خون جلوگیری به عمل آید.

تغییرات ایزوتایپ آنتی‌بادی‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی هومورال بر روی چگونگی عمل پاسخ‌ها جهت ریشه‌کن کردن آنتی‌ژن‌ها، تأثیر می‌گذارند. به دنبال تحریک آنتی‌ژنی، یک کلون منفرد از سلول‌های B، آنتی‌بادیهایی با ایزوتایپ‌های مختلف و دومین‌های V یکسان که ویژگی آنها در برابر آنتی‌ژن یکسان می‌باشد تولید می‌کند. سلول‌های B بکر (naive) همزمان IgM و IgD را به عنوان پذیرنده غشائی آنتی‌ژن تولید می‌کنند. هنگامی که این سلول‌های B به وسیلهٔ آنتی‌ژن‌های بیگانه، به ویژه با منشأ میکروبی، فعال می‌شوند تحت روندی به نام **ایزوتایپ (یا کلاس) سوئیچینگ** (isotype [class] switching) قرار می‌گیرند که در جریان آن، نوع منطقه C_H و بنابراین

ایزوتایپ آنتی‌بادی تولیدشده توسط سلول‌های B تغییر می‌کند اما مناطق V و ویژگی بدون تغییر باقی می‌مانند (شکل ۱۶-۵ را ببینید). در نتیجهٔ ایزوتایپ سوئیچینگ، اخلاف (progeny) سلول‌های B اصلی بارزکنندهٔ IgM و IgD ممکن است ایزوتایپ‌ها و زیرکلاس‌های مختلفی تولید کنند که بخوبی قادر به حذف آنتی‌ژن می‌باشند. برای مثال پاسخ آنتی‌بادی غالب در برابر بیشتر باکتری‌ها و ویروس‌ها در خون از نوع IgG است اما چنین میکروب‌ها در بافت‌های مخاطی (روده‌ها و مجاری هوایی) بیشتر تولید IgA را برانگیخته می‌کنند که به طور مؤثری به لومن‌های این اندام‌ها ترشح می‌شوند. همچنین تغییر به ایزوتیپ IgG به دلیل نیمه‌عمر طولانی آن باعث افزایش تأثیر پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌شود. مکانیسم‌ها و اهمیت عملکردی پدیده ایزوتایپ سوئیچینگ در فصل ۱۲ توضیح داده خواهدشد.

نواحی C در زنجیره سنگین آنتی‌بادی‌ها توزیع بافتی مولکول‌های آنتی‌بادی را نیز تعیین می‌کنند. همانطور که قبلاً شرح دادیم، سلول‌های B بعد از فعال‌شدن به تدریج بروز آنتی‌بادی‌های متصل به غشاء را کاهش داده و بیشتر آنتی‌بادی ترشحی بارز می‌کنند (شکل ۱۶-۵). IgA به طور مؤثر از طریق سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی ترشح می‌شود و در نتیجه اصلی‌ترین کلاس آنتی‌بادی در ترشحات مخاطی و شیر می‌باشد (فصل ۱۴). نوزادان بوسیله آنتی‌بادی‌های IgG که طی دوران جنینی از جفت دریافت می‌کنند، در مقابل عفونت‌ها محافظت می‌شوند. انتقال IgG مادر به نوزاد بواسطه FcRn انجام می‌شود که قبلاً به عنوان پذیرندهٔ مسئول نیمه عمر طولانی آنتی‌بادی IgG مورد بحث قرار گرفت.

خلاصه

- آنتی‌بادیها یا ایمونوگلبولین‌ها (Igs) خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌ها هستند که به اشکال غشایی و ترشحی توسط لنفوسیت‌های B تولید می‌شوند.
- آنتی‌بادی‌های متصل به غشا به عنوان پذیرنده‌هایی عمل می‌نمایند که واسطه فعال شدن سلول‌های B از طریق آنتی‌ژن می‌باشند.
- آنتی‌بادی‌های ترشح شده از طریق خنثی کردن میکروب‌ها و توکسین‌ها و براه انداختن مکانیسم‌های اجرائی متعدد در جهت حذف آنتی‌ژنهای اتصال یافته عمل می‌کنند و به عنوان میانجی‌های ایمنی هومورال اختصاصی محسوب می‌شوند.
- مناطق اتصالی آنتی‌ژن در مولکول‌های آنتی‌بادی بسیار متغیر هستند و هر فرد میلیون‌ها آنتی‌بادی مختلف با ویژگی‌های آنتی‌ژنی مجزا تولید می‌کند.
- تمامی آنتی‌بادی‌ها یک ساختمان متقارن مرکزی مشترک شامل دو زنجیره سنگین یکسان که از طریق پیوند کووالان به هم متصل شده‌اند و دو زنجیره سبک یکسان دارند که هر زنجیره سبک به یکی از زنجیره‌های سنگین متصل می‌باشد. هر زنجیره از دو یا چندین دومین Ig با الگوی تاخوردگی مستقل تشکیل یافته است که هر دومین حدوداً دارای ۱۱۰ اسید آمینه با توالی‌های محافظت‌شده (conserved) و باندهای دی‌سولفیدی داخل زنجیره‌ای می‌باشد.
- دومین‌های انتهای آمینی زنجیره‌های سبک و سنگین، نواحی متغیر مولکول‌های آنتی‌بادی را به وجود می‌آورند که در بین آنتی‌بادی‌هائی با ویژگی‌های مختلف، فرق می‌کنند. نواحی V هر یک از زنجیره‌های سبک و سنگین حاوی نواحی بسیار متغیر مجزا، هر کدام به طول تقریبی ۱۰ اسید آمینه می‌باشند که از لحاظ فضایی طوری به هم می‌پیوندند تا جایگاه اتصالی آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی را ایجاد کنند.
- آنتی‌بادی‌ها براساس اختلافات مناطق C زنجیره سنگین که از سه یا چهار دومین Ig C تشکیل شده‌اند، به کلاسها و زیرکلاس‌های مختلف تقسیم می‌شوند که هر یک از آنها خواص اجرایی مختلفی دارند. کلاس‌های آنتی‌بادی عبارتند از: IgM، IgD، IgG، IgE و IgA. هر دو زنجیره سبک یک مولکول Ig منفرد، ایزوتایپ یکسان یعنی κ یا λ را دارند که در تنها دومین C خود با هم متفاوت هستند.
- بیشتر اعمال اجرایی آنتی‌بادیها به وسیلهٔ نواحی C زنجیره‌های سنگین انجام می‌شوند، اما این اعمال پس از اتصال آنتی‌ژن‌ها به جایگاه اتصالی موجود در ناحیه V، آغاز می‌گردند.
- آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از یک کلون منفرد سلول B

تولید می‌شوند و یک شاخص آنتی‌ژنی منفرد را شناسایی می‌کنند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را می‌توان در آزمایشگاه تولید کرد و به صورت گسترده‌ای در تحقیق، تشخیص و درمان کاربرد دارند.

- آنتی‌ژن‌های موادی هستند که به طور اختصاصی به آنتی‌بادی‌ها یا پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت T متصل می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند طیف وسیعی از مولکول‌های بیولوژیک، نظیر قندها، لیپیدها، کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، و اسیدهای نوکلئیک را تشکیل می‌دهند. برخلاف اکثر پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T است که تنها آنتی‌ژن‌های پپتیدی را شناسایی می‌کند.
- آنتی‌ژن‌های ماکرومولکولی دارای اپی‌توپ‌ها یا شاخص‌های متعددی هستند که هر یک از آنها، به وسیلهٔ یک آنتی‌بادی شناسایی می‌شوند. اپی‌توپ‌های خطی آنتی‌ژن‌های پروتئینی از کنار هم قرارگرفتن اسیدهای آمینه شکل می‌گیرند و شاخص‌های فضایی به واسطهٔ تاخوردگی زنجیره‌های پلی‌پپتیدی تشکیل می‌شوند.
- میل پیوندی واکنش بین ناحیهٔ اتصالی یک مولکول آنتی‌بادی منفرد و یک اپی‌توپ منفرد، به صورت ثابت تفکیک (K_d) نشان داده می‌شود. آنتی‌ژن‌های پلی‌والان شامل اپی‌توپ‌های مشابه متعددی هستند که آنتی‌بادیهای یکسانی به آنها متصل می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به دو یا در مورد IgM، حداکثر به ده اپی‌توپ مشابه به طور همزمان متصل شوند و باعث افزایش میل پیوندی تام واکنش آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی گردند.
- غلظت‌های نسبی آنتی‌ژنهای چند ظرفیتی و آنتی‌بادی‌ها می‌توانند کمپلکس‌های ایمنی تشکیل دهند که در بافت‌ها رسوب کرده و سبب آسیب بافتی می‌شوند.
- اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن می‌تواند بسیار اختصاصی باشد، به طوری که اختلافات جزئی در ساختمان‌های شیمیایی را از هم تشخیص دهد، اما واکنش‌های متقاطع نیز ممکن است رخ دهند که در آنها دو یا چند آنتی‌ژن به آنتی‌بادی یکسانی متصل می‌شوند.
- در یک دوره پاسخ ایمنی، تغییرات متعددی در ساختار آنتی‌بادی‌های تولید شده توسط یک کلون سلول B ممکن است روی دهد. سلولهای B در ابتدا فقط Ig متصل به غشاء را تولید می‌کنند، اما در سلول‌های B فعال شده و پلاسماسل‌ها، تولید Ig که ویژگی اتصال به آنتی‌ژن آن مانند Ig متصل به غشاء است ترشح می‌گردد. تغییرات در استفاده از قطعات ژنی ناحیهٔ C بدون تغییر در نواحی V، اساس پدیده ایزوتایپ سوئیچینگ را تشکیل می‌دهد که منجر به تغییر عملکرد اجرائی آنتی‌بادی بدون تغییردر ویژگی آن می‌گردد. موتاسیون‌های نقطه‌ای در مناطق V آنتی‌بادی اختصاصی برای یک آنتی‌ژن سبب افزایش میل پیوندی برای همان آنتی‌ژن می‌شود (بلوغ میل پیوندی).

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Antibody Structure

Chiu ML, Goulet DR, Teplyakov A, Gilliland GL. Antibody structure and function: the basis for engineering therapeutics. *Antibodies (Basel)*. 2019;8:55.

* Edelman GM, Poulik MD. Studies on structural units of the gamma-globulins. *J Exp Med*. 1961;13:861–884; and Poulik MD, Edelman GM. Comparison of reduced alkylated derivatives of some myeloma globulins and Bence-Jones proteins. *Nature*. 1961;191:1274–1276. *(These studies established that antibodies are made up of two disulfide linked chains. They led to the Nobel Prize for Gerald Edelman. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1972/edelman/lecture.*)*

*Ehrlich P. Experimental investigations on Immunity I . On ricin. *Deutsch med Wochenschr*. 1891;17:976–979; and Ehrlich P. Experimental investigations on immunity II. On Abrin. *Deutsch med Wochenschr*. 1891;17:1218–1219.

*Porter RR. The hydrolysis of rabbit γ-globulin and antibodies with crystalline papain. *Biochem J*. 1959;73:119–126; and Porter RR. Separation and isolation of fractions of rabbit gamma-globulin containing the antibody and antigenic combining sites. *Nature*. 1958;182:670–671. *(These studies on the identification of the Fab and Fc fragments of antibodies led to a Nobel prize for Rodney Porter. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1972/porter/lecture.*)*

Stanfield RL, Wilson IA. Antibody structure. *Microbiol Spectrum*. 2014;2.

Antibody Production and Monoclonal Antibodies

Carter PJ, Lazar GA. Next generation antibody drugs: pursuit of the 'high-hanging fruit'. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:197-223.

*Clackson T, Hoogenboom HR, Griffiths AD, Winter G. Making antibody fragments using phage display libraries. *Nature*. 1991;352:624–628. *(Greg Winter received the Nobel Prize for the concept of phage display libraries and the generation of antibodies without immunization. See* https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2018/winter/lecture.*)*

*Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;56:495–497. *(The first experimental generation of monoclonal antibodies. Georg Kohler and Cesar Milstein received the Nobel prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/kohler/lecture and https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/milstein/lecture.*)*

Lerner RA. Combinatorial antibody libraries: new advances, new immunological insights. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:498–508.

Antibody Half-Life

Baldwin 3rd WM, Valujskikh A, Fairchild RL. The neonatal Fc receptor: key to homeostasic control of IgG and IgG-related biopharmaceuticals. *Am J Transplant*. 2019;19:1881–1887, 2019.

Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol*. 2015;35:235–254.

Ward ES, Devanaboyina SC, Ober RJ. Targeting FcRn for the modulation of antibody dynamics. *Mol Immunol*. 2015;67:131–141.

Therapeutic Applications of Antibodies

Beers SA, Glennie MJ, White AL. Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. *Blood*. 2016;127:1097–1101.

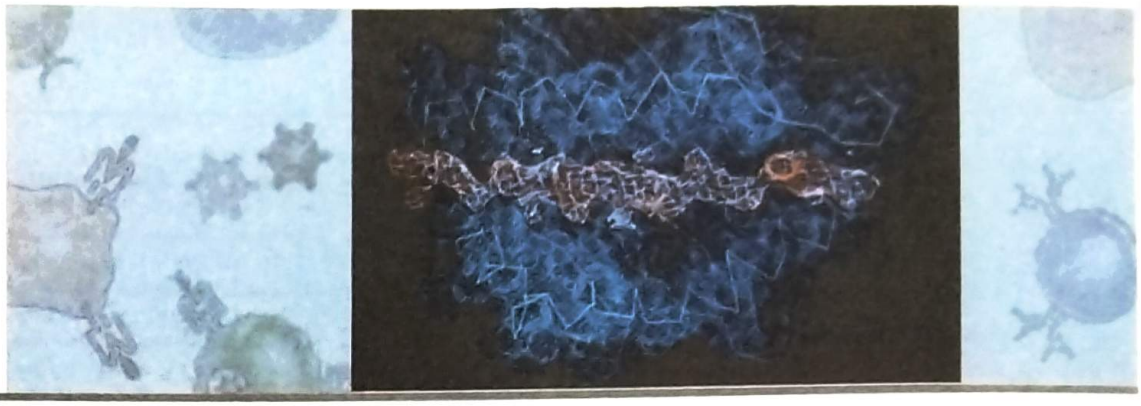
*Behring E, Kitasato S. Anti-toxic immunity to diphtheria and tetanus. *Deutsch med Wochenschr*. 1890;16:1113–1116. *(The discovery of antitoxins against diphtheria and tetanus. Emil Behring received the Nobel Prize for the use of serum therapy for the treatment of diphtheria and other infectious diseases. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1901/behring/lecture.*)*

Crowe Jr JE. Principles of broad and potent antiviral human antibodies: insights for vaccine design. *Cell Host Microbe*. 2017;22:193–206.

Martin F. Antibodies as leading tools to unlock the therapeutic potential in human disease. *Immunol Rev*. 2016;270:5–7.

Tiller KE, Tessier PM. Advances in antibody design. *Annu Rev Biomed Eng*. 2015;17:191–216.

فصل ۶



عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T و عملکرد مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی

خصوصیات آنتی‌ژن‌های شناسایی شده توسط لنفوسیت‌های T ۱۸۷
به دام‌انداختن آنتی‌ژن و اعمال سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ۱۸۹
خصوصیات کلی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن ۱۸۹
نقش سلول‌های دندریتیک در به دام انداختن و عرضه آنتی‌ژن ۱۹۲
اعمال سایر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ۱۹۶
کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) ۱۹۶
کشف MHC ۱۹۷
ژن‌های MHC ۱۹۸
ساختار مولکول‌های MHC ۲۰۴
اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC ۲۰۸
پردازش آنتی‌ژن‌های پروتئینی ۲۱۱
مسیر MHC کلاس I برای پردازش و عرضه پروتئین‌های سیتوزولی ۲۱۳
مسیر MHC کلاس II برای عرضه پروتئین‌های تجزیه شده در وزیکول‌های اسیدی ۲۱۸
اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن به همراه MHC ۲۲۲
عرضه آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی به سلول‌های T ۲۲۴
خلاصه ۲۲۵

اعمال اصلی لنفوسیت‌های T شامل ریشه‌کنی عفونت‌ها با میکروب‌های درون سلولی و فعال‌کردن سلول‌های دیگر همانند ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B می‌باشد. فعال‌شدن و اعمال سلول‌های T چندین خصوصیت دارد که به ویژگی‌های خاص این نوع سلول برمی‌گردد.

برای آغاز پاسخ‌های ایمنی، آنتی‌ژن‌ها از محل ورود آنها به دام افتاده و در اندام‌های لنفوئیدی ثانویه (محیطی) که سلول‌های T بکر به طور مداوم در حال گردش در آن هستند متمرکز می‌شوند. میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها اغلب از طریق سطوح پوشش اپی‌تلیال، که رابطی با محیط بیرونی می‌باشند وارد بدن می‌شوند. همچنین میکروب‌ها می‌توانند در هر بافتی کلونیزه شده و منجر به تولید آنتی‌ژن‌ها در این بافت‌ها شوند. از آنجایی که تعداد کلی لنفوسیت‌ها در بدن محدود است، و سیستم ایمنی تعداد زیادی از کلون‌های لنفوسیتی که هر کدام ویژگی (specificity) متفاوتی دارند را تولید می‌کند، تعداد خیلی کمی سلول B و T بکر اختصاصی برای هر آنتی‌ژن وجود دارد، که این تعداد در حدود یک از هر 10^5 یا 10^6 لنفوسیت می‌باشد. این تعداد کم سلول‌های T بکر قادر به مکان‌یابی و پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه هستند. این مسأله که این تعداد کم سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن، همواره بتوانند همه بافت‌هایی را که ممکن است آنتی‌ژن به آنها وارد شده و یا در آنها تولید شده است را بازرسی کنند، غیرممکن می‌باشد. حل‌کردن این مشکل نیازمند یک سیستم تخصص یافته

برای به دام‌انداختن آنتی‌ژن از محل ورود یا تولید آن و انتقال به اندام‌های لنفوئیدی ثانویه است که سلول T در آنها گردش می‌کند، و پاسخ‌های سلول T می‌تواند در آنجا آغاز شود. سلول‌های تخصص یافته‌ای که آنتی‌ژن را به دام انداخته، آن را ارائه داده و لنفوسیت‌های T را فعال می‌کنند **سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن** (APC) نامیده می‌شوند. هنگامی که سلول‌های T یاریگر و کشنده مجری تولید می‌شوند، این سلول‌ها اندام‌های لنفاوی را ترک کرده و به محل‌های عفونت مهاجرت می‌کنند و سپس همان آنتی‌ژن‌هایی که پاسخ را آغاز کرده و مجدداً توسط سلول‌های این نواحی عرضه شده‌اند را شناسایی می‌کنند. برخی از سلول‌های T یاریگر به سمت فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند و سپس آنتی‌ژن‌های مشابه عرضه شده توسط سلول‌های B را شناسایی می‌کنند. این دور دوم عرضه آنتی‌ژن منجر به فعال‌شدن اعمال اجرایی سلول‌های T می‌شود به طوری که این سلول‌ها میکروب‌ها را از بین می‌برند یا سلول‌های B را فعال می‌کنند.

لنفوسیت‌های T آنتی‌ژن‌های همراه با سلول (cell associated antigens) و نه آنتی‌ژن‌های محلول، یا آنتی‌ژن‌های آزاد (cell-free) را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند. عملکرد اصلی لنفوسیت‌های T از بین بردن میکروب‌هایی است که در داخل سلول بقا می‌یابند. علاوه بر این، سلول‌های T به سلول‌های B کمک می‌کنند تا این سلول‌ها آنتی‌بادی تولید کرده که به واسطه آن میکروب‌ها در خارج از سلول کشته شوند. در هر دو مورد، سلول‌های T می‌بایست با سلول‌های دیگر مانند ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B برهمکنش داده و آنها را فعال نماید. سایر سلول‌های T سلول‌های آلوده به ویروس و تومورها را نابود می‌کنند. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی طوری طراحی شده‌اند که آنتی‌ژن‌های مشتق از پروتئین‌هایی که در داخل سلول هستند و به وسیله مولکول‌های سطح سلول ارائه می‌شوند را شناسایی می‌نمایند که تضمین می‌کند سلول‌های T آنتی‌ژن‌های همراه با سلول و نه آنتی‌ژن‌های آزاد را شناسایی می‌کنند و همچنین این سلول‌ها با سلول‌ها دیگر برهمکنش می‌دهند. این مورد یک تضادی برجسته با لنفوسیت‌های B می‌باشد که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و محصولات ترشحی آنها یعنی آنتی‌بادی‌ها، قادرند آنتی‌ژن‌های سطح میکروب‌ها و سطح سلول میزبان و آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کنند.

عمل ارائه‌دادن آنتی‌ژن‌های مرتبط با سلول میزبان برای شناسایی توسط سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ به وسیله پروتئین‌های تخصص یافته‌ای به نام **مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC)** انجام می‌شود که روی سطح سلول‌های میزبان بارز می‌شوند.

مولکول‌های MHC آنتی‌ژن‌هایی را از بخش‌های مختلف سلول به انواع مختلفی از سلول‌های T ارائه می‌دهند، که تضمین می‌کند نوع صحیحی (correct) از سلول T میکروب را می‌شناسد که می‌تواند به بهترین نحو آن را از بین ببرد. برای مثال، دفاع علیه میکروب‌های موجود در گردش خون باید به وسیلهٔ آنتی‌بادی انجام شود و تولید آنتی‌بادی‌های مؤثر نیازمند مشارکت سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ است. اما اگر همان میکروب (مانند یک ویروس) یک سلول بافتی را آلوده کند، از دسترس آنتی‌بادی‌ها خارج شده و حذف آن نیازمند لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) $CD8^+$ است که سلول‌های آلوده را می‌کشند و مخزن عفونت را حذف می‌نمایند. مولکول‌های MHC نقش مهمی در عرضه آنتی‌ژن‌هایی که از خارج سلول وارد شده‌اند به لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و همچنین عرضه آنتی‌ژن‌هایی که درون سلول تولید شده‌اند به سلول‌های $CD8^+$ T، به عهده دارند.

روشن شدن بیولوژی سلولی و اساس مولکولی عرضه آنتی‌ژن یک دستاورد جذاب بر پایه آزمایشات عملکردی، آنالیزهای بیوشیمیایی و بیولوژی ساختاری بوده است. در این فصل ما چگونگی به دام‌انداختن و عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T را تشریح خواهیم کرد. در فصل ۷ پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T و در فصل ۹، ۱۰ و ۱۱ فعال‌شدن و اعمال اجرایی لنفوسیت‌های T تشریح خواهد شد.

خصوصیات آنتی‌ژن‌های شناسایی شده توسط لنفوسیت‌های T

تحقیقات بر روی ماهیت شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T در اوایل دهه ۱۹۶۰ نشان داد که اشکال فیزیکو - شیمیایی آنتی‌ژن‌های شناسایی شده توسط سلول‌های T از آنهایی که توسط لنفوسیت‌های B و آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند، متفاوت هستند. این اطلاعات منجر به کشف چگونگی شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T شد. چندین ویژگی از

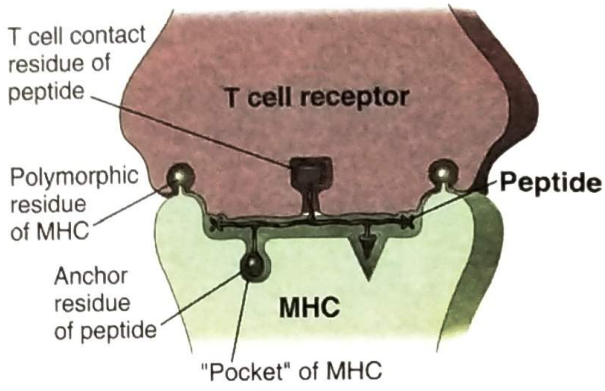
جدول ۱-۶. ویژگی‌های شناسایی آنتی‌ژن وابسته به MHC توسط سلول T

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول T شناسایی می‌شوند	تفسیر
بیشتر سلول‌های T پپتیدها را شناسایی می‌کنند و نه سایر مولکول‌ها را.	تنها پپتیدها به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند
سلول‌های T پپتیدهای خطی را شناسایی می‌کنند و نه شاخص‌های فضایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را.	پپتیدهای خطی به شکاف مولکول‌های MHC متصل می‌شوند و شاخص‌های فضایی در حین تولید این پپتیدها از بین می‌روند.
سلول‌های T آنتی‌ژن‌های همراه با سلول را شناسایی می‌کنند و نه آنتی‌ژن‌های محلول را.	بیشتر پذیرنده‌های سلول T تنها کمپلکس پپتید- MHC را شناسایی می‌کنند و مولکول‌های MHC پروتئین‌های غشایی هستند که پپتیدهای متصل‌شده به سطوح سلولی را به صورت پایدار عرضه می‌کنند.
سلول‌های T CD4+ و CD8+ ترجیح می‌دهند به ترتیب آنتی‌ژن‌های برداشته شده از محیط خارج سلولی به درون وزیکول‌ها و آنتی‌ژن‌های تولید شده در سیتوزول را شناسایی نمایند.	مسیرهای بهم پیوستن مولکول‌های MHC طوری است که مولکول‌های کلاس II پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های خارج سلولی را که درون وزیکول‌های APCها به طریق پروتئولیتیک تخریب شده‌اند را عرضه می‌کنند و مولکول‌های کلاس I پپتیدهایی را که توسط پروتئازوم‌های سیتوزولی تخریب شده‌اند را عرضه می‌کنند.

شناسایی آنتی‌ژن مختص لنفوسیت‌های T هستند (جدول ۱-۶).

اغلب لنفوسیت‌های T تنها پپتیدهای کوتاه را شناسایی می‌کنند، در حالی که سلول‌های B قادرند پپتیدها، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و مواد شیمیایی کوچک را شناسایی کنند. در نتیجه، پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T معمولاً توسط آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه القاء می‌شوند (منبع طبیعی پپتیدهای بیگانه)، در حالی که پاسخ‌های ایمنی هومورال توسط آنتی‌ژن‌های پروتئینی و غیرپروتئینی القاء می‌شوند. برخی از سلول‌های T برای مواد شیمیایی کوچک مانند dinitrophenol، urushiol سم پیچک و بتالاکتام آنتی‌بیوتیک‌های خانواده پنی‌سیلین، و حتی یون‌های فلزی مانند نیکل و بریلیوم اختصاصی هستند. در این حالات این احتمال وجود دارد که این مواد شیمیایی به پروتئین‌های خودی، از جمله مولکول‌های MHC متصل شده و این پپتیدها یا مولکول‌های MHC تغییر یافته توسط سلول‌های T شناسایی شوند. اختصاصی بودن سلول‌های T برای پپتیدها در مورد سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ صدق می‌کند؛ همانطور که ما بعداً در انتهای این فصل بحث می‌کنیم جمعیت کوچکی از سلول‌های T قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی هستند.

پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های $TCD4^+$ و $TCD8^+$ برای آنتی‌ژن‌های پپتیدی اختصاصی هستند که توسط مولکول‌های MHC نمایش داده شده‌اند (شکل ۱-۶). عملکرد مولکول‌های MHC، اتصال و عرضه پپتیدها جهت شناسایی به وسیله سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ می‌باشد. همان طور که در فصل ۸ خواهیم دید شناسایی MHC برای بلوغ این سلول‌های T لازم می‌باشد و این اطمینان را می‌دهد که سلول‌های T بالغ تنها قادر به شناسایی مولکول‌های MHC به همراه آنتی‌ژن‌های متصل به آن هستند. مولکول‌های MHC می‌توانند به پپتیدها و نه سایر ساختارهای شیمیایی متصل شوند و آنها را عرضه کنند و این مطلب نشان می‌دهد که چرا سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ تنها پپتیدها را شناسایی می‌کنند. مولکول‌های MHC بسیار پلی‌مورف هستند و تنوع مولکول‌های MHC در میان افراد مختلف اتصال پپتید و شناسایی توسط سلول T را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یک سلول T منفرد می‌تواند یک پپتید اختصاصی نمایش داده شده توسط تنها یکی از تعداد فراوان مولکول‌های MHC متنوع موجود را شناسایی کند. این



شکل ۱-۶. یک مدل از شناسایی کمپلکس MHC - پپتید توسط سلول T. این شکل شماتیک یک مولکول MHC در حال اتصال و نمایش یک پپتید و یک گیرنده سلول T در حال شناسایی پپتید و مولکول MHC را نشان می‌دهد. همان‌طور که قبلاً در متن توضیح داده شد، پپتیدهای متصل به MHC برخی واحدهایی هستند که آنها را به درون پاکت‌های موجود در شکاف مولکول MHC لنگر می‌کند و سایر واحدهایی که توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T شناسایی می‌شوند.

پدیده **محدودیت MHC** نامیده می‌شود و اساس مولکولی آن بعداً در این فصل تشریح خواهد شد.

بحث عرضه آنتی‌ژن را با تشریح چگونگی به دام‌انداختن و انتقال آنتی‌ژن به سلول‌های T توسط APC ها آغاز می‌کنیم.

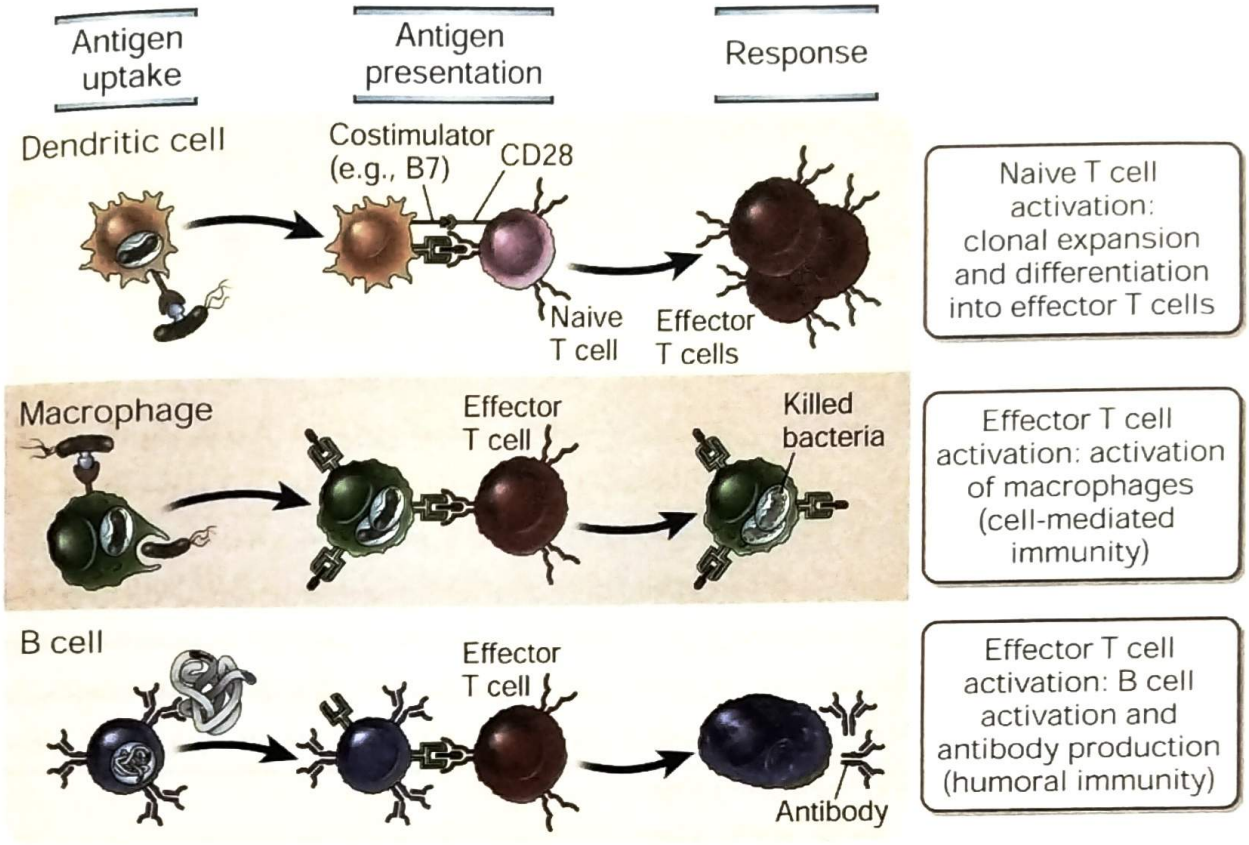
به دام‌انداختن آنتی‌ژن و اعمال سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

درک این واقعیت که سلول‌های مختلفی غیر از سلول‌های T برای عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T مورد نیاز هستند ابتدا از مطالعاتی ناشی شد که در آنها آنتی‌ژن‌های پروتئینی که پاسخ‌های شناخته شدهٔ سلول T را ایجاد می‌کردند نشانه‌گذاری شده و به موش‌ها تزریق شدند تا مشخص شود کدام سلول به این آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شود (که به این معنی است که کدام سلول آن را شناسایی می‌کند). نتیجه شگفت‌آور این بود که آنتی‌ژن‌های تزریق شده عمدتاً با سلول‌های غیر لنفوئیدی همراه بودند در حالی که لنفوسیت‌ها به عنوان سلول‌های پاسخ دهنده به آنتی‌ژن‌های بیگانه شناخته شده بودند. این آزمایش‌ها سریعاً با مطالعاتی پیگیری شدند که نشان می‌دادند آنتی‌ژن‌های پروتئینی که به صورت فیزیکی با ماکروفاژها همراه بودند در واحد مول، در مقایسه با آنتی‌ژن‌های مشابهی که در شکل محلول به موش‌ها تزریق شده بودند ایمونوژن‌تر بودند. در این تجربیات اولیه جمعیت ماکروفاژهای مورد مطالعه احتمالاً شامل سلول‌های دندریتیک بوده است، زیرا همانطور که در زیر بحث می‌شود سلول‌های T بکر به بهترین وجه توسط سلول‌های دندریتیک تحریک می‌شوند. تجربیات بعدی کشت سلول نشان داد که سلول‌های $CD4^+$ T خالص نمی‌توانند به آنتی‌ژن‌های پروتئینی پاسخ دهند اما اگر سلول‌های غیر T مانند سلول‌های دندریتیک یا ماکروفاژها به محیط کشت‌ها اضافه می‌شدند به خوبی پاسخ می‌دادند. این نتایج منجر به این مفهوم شد که یک مرحله مهم در القاء پاسخ سلول T، عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T توسط سلول‌های دیگر است که سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن antigen presenting cells نامیده شدند. اولین APC های مشخص شده ماکروفاژها بودند و سلول‌های T پاسخ‌دهنده سلول‌های یاریگر $CD4^+$ بودند. به زودی مشخص شد که چندین جمعیت سلولی می‌توانند به عنوان APC در موقعیت‌های مختلف عمل کنند. به صورت سنتی، هنوز واژه APC برای سلول‌های تخصص یافته‌ای که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های $CD4^+$ T عرضه می‌کنند به کار می‌رود؛ همانطور که بعداً در این فصل بحث می‌شود، تمامی سلول‌های هسته‌دار می‌توانند آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به لنفوسیت‌های $CD8^+$ T عرضه کنند اما همهٔ آنها APC نامیده نمی‌شوند.

ما بحث را با تشریح برخی از مشخصات کلی APC ها برای لنفوسیت‌های $CD4^+$ T آغاز می‌کنیم.

خصوصیات کلی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن

انواع مختلف سلول‌ها به عنوان APC برای فعال‌کردن سلول‌های T بکر و سلول‌های T اجرایی که قبلاً تمایز یافته‌اند عمل می‌کنند (شکل ۲-۶ و جدول ۲-۶). سلول‌های دندریتیک مؤثرترین APC ها برای فعال‌کردن سلول‌های T بکر و بنابراین آغاز پاسخ‌های سلول T هستند. ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B نیز به عنوان APC، اغلب برای سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ از قبل فعال شده و نه برای سلول‌های T بکر عمل می‌کنند. نقش آنها به عنوان APC بعداً در این فصل و



شکل ۲-۶. عملکرد سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن مختلف. سه نوع عمده از APCها در مراحل مختلف و انواع متفاوت پاسخ‌های ایمنی آنتی‌ژن را به سلول‌های $TCD4^+$ عرضه می‌کنند. توجه کنید که سلول‌های T اجرایی ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B را با تولید سایتوکاین‌ها و با بروز مولکول‌های سطحی فعال می‌کنند. در فصل‌های بعدی توضیح داده می‌شود.

با جزئیات بیشتر در فصل ۱۰ و ۱۲ توضیح داده می‌شود. سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B مولکول‌های MHC کلاس II را بارز کرده و بنابراین قادر به فعال‌کردن لنفوسیت‌های $TCD4^+$ هستند. به همین دلیل، این سه نوع سلول را APC های حرفه‌ای می‌نامند؛ با این وجود، این واژه، گاهاً فقط برای سلول‌های دندریتیک (DC) به کار می‌رود؛ زیرا این سلول‌ها نقش منحصر به فردی در فعال کردن سلول T بکر دارند.

سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن مجموعه‌های پپتید - MHC را برای شناسایی توسط سلول T نمایش می‌دهند و همچنین محرک‌های اضافی را برای سلول‌های T فراهم می‌کنند که برای پاسخ‌های کامل سلول‌های T مورد نیاز است. آنتی‌ژن سیگنال اول است و این محرک‌های اضافی گاهاً سیگنال‌های ثانویه نامیده می‌شوند. این محرک‌ها اهمیت بیشتری برای فعال‌کردن سلول‌های T بکر در مقایسه با سلول‌های اجرایی از قبل فعال‌شده و سلول‌های خاطره دارند. مولکول‌های متصل به غشاء APC ها که همراه با آنتی‌ژن‌ها باعث فعال‌شدن سلول‌های T می‌شوند **کمک محرک‌ها** (costimulators) نامیده می‌شوند. همچنین APC ها سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که نقش مهمی در تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی دارند. این کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها در فصل ۹ و ۱۰ توضیح داده شده‌اند.

عمل عرضه آنتی‌ژن توسط APCها در اثر برخورد با فراورده‌های میکروبی افزایش می‌یابد. این دلیل پاسخ‌های بهتر سیستم ایمنی به میکروب‌ها نسبت به مواد غیرمیکروبی بی‌ضرر است. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها پذیرنده‌های شبه Toll و سایر حسگرهای (sensors) میکروبی ایمنی ذاتی (فصل ۴ را ببینید) را بروز می‌دهند و علیه میکروب‌ها پاسخ می‌دهند. این پاسخ‌دهی از

جدول ۲-۶. خصوصیات و اعمال سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن*

نوع سلول	بروز		عملکرد اصلی
	MHC کلاس II	کمک‌محرکها	
سلول‌های دندریتیک	ذاتی؛ با بلوغ سلول افزایش می‌یابد، تحت تأثیر IFN-γ و سلول‌های T (واکنش‌های CD40-CD40L) افزایش پیدا می‌کند	ذاتی، بیان آن تحت تأثیر سیگنال‌های TLR، IFN-γ و واکنش‌های متقابل CD40 و CD40L افزایش می‌یابد	عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T بکر در آغاز پاسخهای سلول T در برابر آنتی‌ژنهای پروتئینی (حساس‌شدن)
ماکروفاژها	کم یا منفی؛ تحت تأثیر IFN-γ و سلول‌های T (واکنش‌های CD40-CD40L) افزایش می‌یابد	بیان آن به وسیلهٔ سیگنال‌های TLR، IFN-γ و واکنش‌های متقابل CD40 و CD40L افزایش می‌یابد	عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T اجرایی $CD4^+$ شرکت در مرحلهٔ اجرایی پاسخهای ایمنی سلولی (افزایش انهدام میکروب‌های فاگوسیتوز شده از طریق سلول T)
لنفوسیت‌های B	ذاتی؛ تحت تأثیر IL-4، واکنش متقاطع افزایش پذیرنده آنتی‌ژنی و سلول‌های T (واکنش‌های CD40-CD40L) می‌یابد	تحت تأثیر سلولهای T (واکنشهای متقابل CD40 - CD40L) و اتصال متقاطع پذیرندهٔ آنتی‌ژنی بیان آن افزایش می‌یابد	عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ در پاسخهای ایمنی هومورال (واکنشهای متقابل سلول T یاریگر و سلول B)
سلول‌های اندوتلیال عروقی	تحت تأثیر IFN-γ القاء می‌شود؛ بروز آن در برخی از عروق خونی انسان ذاتی است	کم، ممکن است قابل القاء باشد	ممکن است باعث افزایش فعال شدن سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن در محل برخورد با آنتی‌ژن و در پیوند عضو شوند
سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی	ذاتی	احتمالاً منفی	گزینش مثبت و منفی سلول‌های $CD4^+$ T در حال تکامل
سلول‌های اپی‌تلیالی و مزانشیمی مختلف	تحت تأثیر IFN-γ القاء می‌شود	احتمالاً منفی	هیچگونه عملکرد فیزیولوژیک شناخته نشده است، ممکن است در بیماری‌های التهابی نقش داشته باشد.

علایم اختصاری: IFN-γ، اینترفرون گاما؛ IL-4، اینترلوکین ۴؛ LPS، لیپوپلی‌ساکارید، MHC: کمپلکس سازگاری نسجی اصلی.

* همان‌طور که در متن شرح داده شد، مولکول‌های MHC کلاس یک بر روی تمام سلول‌های هسته‌دار بروز می‌یابند و پپتیدها را به لنفوسیت‌های $CD8^+$ T عرضه می‌کنند.

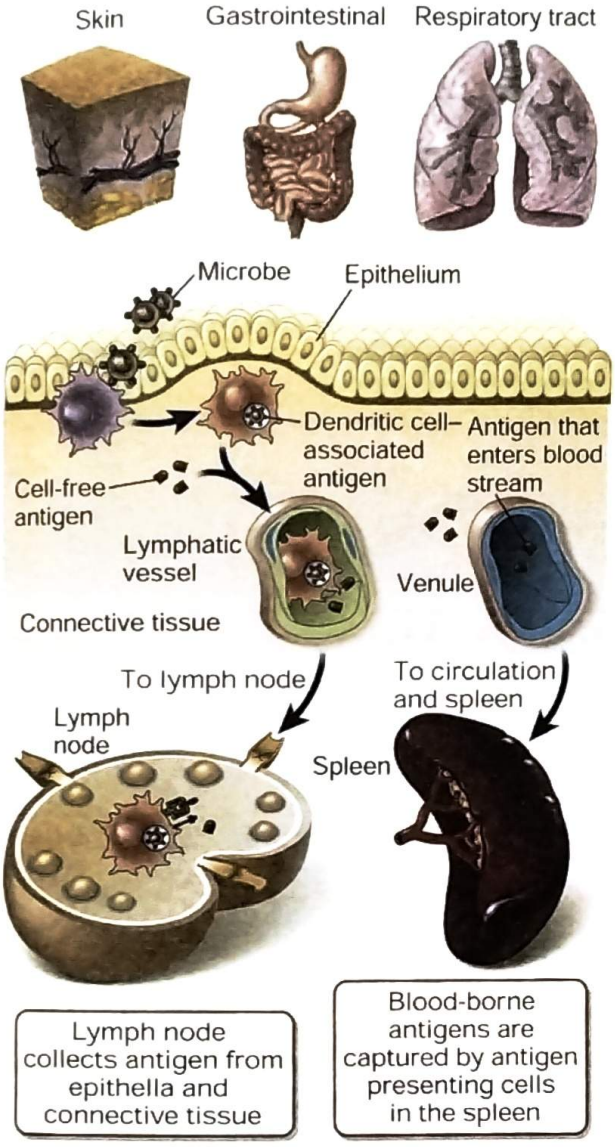
طریق افزایش بروز مولکول‌های MHC و کمک محرک‌ها، بهبود کارایی عرضه آنتی‌ژن و فعال‌شدن APC ها برای تولید سایتوکاین انجام می‌شود که همگی پاسخ‌های سلول T را تحریک می‌کنند. به علاوه، سلول‌های دندریتیک که توسط میکروب‌ها تحریک شده‌اند، پذیرنده‌های کموکاینی را بیان می‌کنند که مهاجرت آنها را به محل حضور سلول‌های T تسهیل می‌کند. القای پاسخ‌های مناسب سلول T علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی خالص در غیاب عفونت نیازمند آن است که آنتی‌ژن‌ها همراه با موادی به نام **ادجوان** تجویز می‌شوند. ادجوان‌ها یا محصولات میکروبی هستند مانند مایکوباکتری‌های کشته شده (که به صورت تجربی به کار می‌روند) یا موادی هستند که همانند میکروب‌ها، پاسخ‌های ایمنی ذاتی را برانگیخته می‌کنند، از این رو بیان کمک‌محرک‌ها و سایتوکاین‌ها و همچنین عملکرد عرضه آنتی‌ژن به وسیله APCها را افزایش می‌دهند. ادجوانت‌ها به طور معمول در مطالعات حیوانی مرتبط با پاسخ‌های ایمنی و

واکسن‌های انسانی به کار برده می‌شوند.

APCهایی که آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه می‌کنند سیگنال‌هایی را نیز از این لنفوسیت‌ها دریافت می‌کنند که عملکرد عرضه‌کنندگی آنتی‌ژن آنها را افزایش می‌دهد. سلول‌های $CD4^+$ T که به وسیلهٔ شناسایی آنتی‌ژن و کمک‌محرک‌ها فعال شده‌اند مولکول‌های سطحی را بیان می‌کنند، به صورت ویژه یکی از آنها که لیگاند CD40 (CD154) نامیده می‌شود، به CD40 روی سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها متصل می‌شود و سلول‌های T سایتوکاین‌هایی مانند اینترفرون گاما (IFN-γ) را ترشح می‌کنند که به پذیرندهٔ خود روی APC ها متصل می‌شود. ترکیب سیگنال‌های CD40 و سایتوکاین‌ها، APC ها را فعال کرده و منجر به افزایش توانایی پردازش و عرضه آنتی‌ژن و نیز افزایش بروز کمک‌محرک‌ها و ترشح سایتوکاین‌های فعال‌کنندهٔ سلول‌های T می‌شود. این میان‌کنش بین APC های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و لنفوسیت‌های T که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند به عنوان یک حلقه بازخورد مثبت شناخته شده است که نقش مهمی در به حداکثر رساندن پاسخ‌های ایمنی دارد (فصل ۹ را ببینید).

نقش سلول‌های دندریتیک در به دام انداختن و عرضه آنتی‌ژن

میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی که از طریق اپی‌تلیال وارد شده‌اند در گره‌های لنفی متمرکز می‌شوند، و آنتی‌ژن‌های با منشأ خونی اکثراً در طحال به دام می‌افتند (شکل ۳-۶). محل‌های شایعی که از طریق آنها آنتی‌ژن‌های خارجی مانند میکروب‌ها وارد بدن میزبان می‌شوند شامل پوست و اپی‌تلیال سیستم‌های تنفسی و معدی - روده‌ای می‌باشند. به علاوه ممکن است آنتی‌ژن‌های میکروبی در هر بافتی که در آن کلونیزه شده‌اند یا عفونت ایجاد کرده‌اند تولید شوند. پوست، اپی‌تلیال مخاطی و اندام‌های پارانشیمی دارای تعداد زیادی مویرگ لنفی هستند که لنف را از این نواحی به گره‌های لنفی ناحیه‌ای درناژ می‌کنند. برخی از آنتی‌ژن‌ها توسط APC ها (عمدتاً سلول‌های دندریتیک) در لنف منتقل می‌شوند، که آنتی‌ژن را به دام انداخته وارد عروق لنفی می‌شوند و سایر آنتی‌ژن‌ها ممکن است به شکل آزاد (جدای از سلول) باشند. بنابراین لنف حاوی نمونه‌ای از تمامی



شکل ۳-۶. راه‌های ورود آنتی‌ژن. آنتی‌ژن‌های میکروبی معمولاً از راه پوست و سیستم معدی - روده‌ای و تنفسی وارد می‌شوند، جایی که آنها توسط سلول‌های دندریتیک به دام افتاده و به گره‌های لنفی ناحیه‌ای منتقل می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند، توسط APCها در طحال به دام می‌افتند.

آنتی‌ژن‌های محلول و همراه با سلول می‌باشد که از طریق اپی‌تلیال وارد شده‌اند و در بافت‌ها حضور دارند. آنتی‌ژن‌ها در گره‌های لنفی تغلیظ می‌شوند که در بین عروق لنفاوی قرار گرفته‌اند و به عنوان فیلترهایی عمل می‌کنند که قبل از ورود لنف به خون از آن نمونه‌برداری می‌کنند (فصل ۲ را ببینید). آنتی‌ژن‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند ممکن است بتوانند به وسیلهٔ APCهایی که در طحال ساکن هستند، و یا

توسط DCهای گردشی برداشته شده و به طحال منتقل شوند.

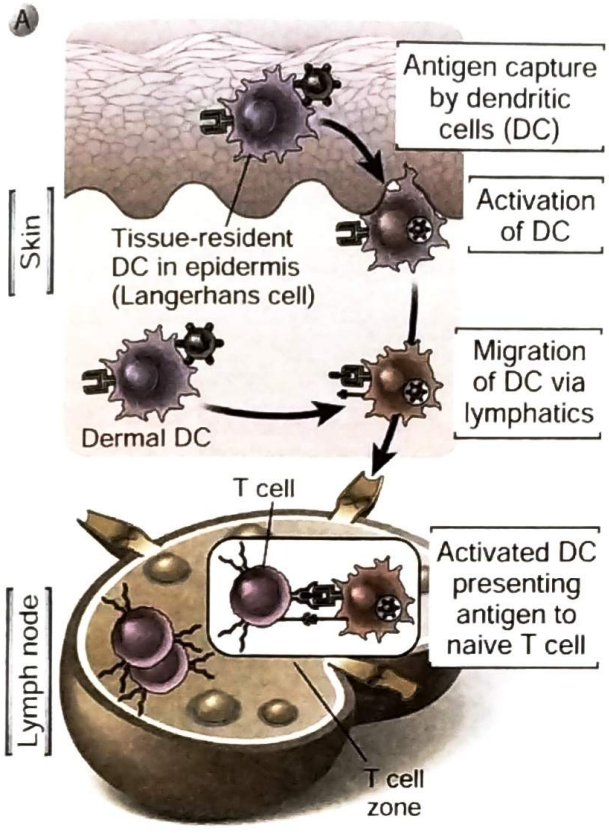
DCها سلول‌هایی هستند که به بهترین نحو قادر به بدام انداختن و انتقال آنتی‌ژن‌ها برای عرضه به سلول‌های T بکر می‌باشند. DCها در فصل ۲ معرفی شدند، اعمال این سلول‌ها به عنوان نگهبانان ساکن بافت که می‌توانند میکروب‌ها را شناسایی کنند و واکنش‌های ایمنی ذاتی را آغاز کنند در فصل ۴ شرح داده شده است. در اینجا نقش این سلول‌ها در عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T شرح داده می‌شود.

DCها براساس فنوتیپ و عملکرد به چندین زیر مجموعه تقسیم می‌شوند.

- *DCهای معمولی (conventional یا Classical) (cDCs)* در اکثر اپی‌تلیال‌ها که با محیط بیرونی در ارتباط هستند مانند پوست و مجاری روده‌ای و تنفسی، و در بافت‌ها و در اندام‌های لنفاوی فراوان هستند. این سلول‌ها زیرمجموعه‌ای از DCها هستند که آنتی‌ژن‌ها را به دام انداخته و آنها را به اندام‌های لنفاوی ثانویه انتقال می‌دهند، بنابراین در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های $T\ CD4^+$ و $T\ CD8^+$ نقش دارند. DCهای معمولی به دو گروه تقسیم می‌شوند:
  - *CDCهای نوع ۱ (cDC1)* مخصوصاً در انتقال آنتی‌ژن‌های بلعیده شده از وزیکول‌ها به درون سیتوزول کارآمد هستند. همان‌طور که بعداً شرح خواهیم داد، این فرآیند یک مرحله اساسی در روند عرضه متقاطع (cross-presentation) است که در آن آنتی‌ژن‌های بلعیده شده توسط مولکول‌های MHC کلاس یک به سلول‌های $T\ CD8^+$ عرضه می‌شوند.
  - *DCها نوع ۲ (cDC2)*. زیرمجموعه اصلی DC هستند که آنتی‌ژن‌های به دام انداخته شده را به سلول‌های $T\ CD4^+$ عرضه می‌کنند. بنابراین این DCها مهم‌ترین زیرمجموعه در آغاز پاسخ‌های این سلول‌های T هستند.
- *DCهای پلاسماسیتوئید (pDC)* منبع اصلی اینترفرون نوع I در بدن هستند و از این رو برای پاسخ‌های ایمنی ذاتی به ویروس‌ها ضروری می‌باشند. همچنین PDCها ممکن است آنتی‌ژن‌ها را در خون به دام انداخته و آنها را به طحال منتقل کنند.
- *DCهای مشتق از منوسیت (moDC)* می‌توانند تحت شرایط التهابی از منوسیت‌ها ایجاد شوند. نقش آنها در پاسخ‌های ایمنی هنوز مشخص نیست.
- *سلول‌های لانگرهانس* اپی‌درم از اولین DCهایی بودند که شناسایی شدند. این سلول‌ها به ماکروفاژهای ساکن بافت مرتبط بوده و در مراحل اولیه زندگی از پیش‌سازهایی در کیسه زرده یا کبد جنینی تکامل می‌یابند و در پوست قرار می‌گیرند. عملکرد آنها احتمالاً مشابه با cDC2 است.

سلول‌های دندریتیک که در اپی‌تلیوم و بافت‌ها مستقر هستند آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به دام می‌اندازند. cDCهای ساکن بافت پذیرنده‌های غشایی بسیاری مانند لکتین‌های نوع C را بیان می‌کنند که به میکروب‌ها متصل می‌شوند. سلول‌های دندریتیک از این پذیرنده برای برداشت و اندوسیتوز میکروب‌ها یا پروتئین‌های میکروبی استفاده می‌کنند و پروتئین‌های بلع شده را به پپتیدهایی پردازش می‌کنند که قادر به اتصال به مولکول‌های MHC هستند. علاوه بر اندوسیتوز وابسته به پذیرنده و فاگوسیتوز، سلول‌های دندریتیک می‌توانند آنتی‌ژن را به وسیلهٔ پینوسیتوز بلع کنند، فرآیندهایی که نیاز به پذیرنده‌های شناسایی اختصاصی ندارند اما هر آنچه را که در فاز مایع اطراف سلول‌های دندریتیک وجود دارد، برداشت می‌نمایند.

سلول‌های دندریتیک همزمان با به دام انداختن آنتی‌ژن، توسط محصولات میکروبی فعال می‌شوند تا به APCهایی که آنتی‌ژن‌های برداشت شده را به گره‌های لنفی درناژ کننده منتقل می‌کنند بلوغ یابند (شکل ۴-۶). در همین زمان که آنتی‌ژن‌های میکروبی برداشت می‌شوند، محصولات میکروبی (مانند الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن [PAMPها])، به صورتی متفاوت از آنتی‌ژن‌های پروتئینی که توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند، توسط پذیرنده‌های شبه Toll و سایر پذیرنده‌های شناساگر الگوی ذاتی در سلول‌های دندریتیک و سایر سلول‌ها شناسایی می‌شوند که باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی می‌گردند



B

	Tissue-resident resting dendritic cell	Activated dendritic cell
Principal function in T cell activation	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	−
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	− or low	++
Class II MHC molecules		
Half-life	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10^6	~7×10^6

شکل ۴-۶. نقش سلول‌های دندریتیک در به دام انداختن و عرضه آنتی‌ژن. A. سلول‌های دندریتیک نابالغ (DCs) در پوست (سلول‌های لانگرهانس) یا درم (سلول‌های دندریتیک درم) آنتی‌ژن‌های واردشده از راه اپیدرم را به دام انداخته و آنها را به گره‌های لنفی ناحیه‌ای منتقل می‌کنند. در طول این مهاجرت سلول‌های دندریتیک بالغ شده و به APCهای کارا تبدیل می‌شوند. **B.** جدول برخی تغییرات حاصل شده در طول بلوغ سلول‌های دندریتیک را که در عملکرد این سلول‌ها مهم هستند خلاصه کرده است. نیمه عمر (Half life) برآورد مدت بیان مولکول‌ها بر روی سلول‌ها است. تعداد مولکول‌های سطحی در هر سلول بیان کنندهٔ MHC کلاس II می‌باشد.

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1, IL-12: Interleukin-12, MHC: major histocompatibility complex

(فصل ۴ را ببینید). سلول‌های دندریتیک توسط این سیگنال‌ها و سایتوکاین‌هایی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) که در پاسخ به میکروب‌ها تولید می‌شوند، فعال می‌گردند. سلول‌های دندریتیک فعال‌شده (سلول‌های دندریتیک بالغ نیز نامیده می‌شوند) چسبندگی خود را به اپیتلیال یا بافت‌ها از دست داده و شروع به بروز پذیرنده کموکاینی به نام CCR7 می‌کنند که برای دو کموکاین CCL19 و CCL21 تولید شده در عروق لنفی و در ناحیه سلول T گره‌های لنفی اختصاصی است. این کموکاین‌ها سلول‌های دندریتیک حمل‌کننده آنتی‌ژن‌های میکروبی را به لنفاتیک‌های درناژ کننده و سرانجام به نواحی سلول T گره‌های لنفی ناحیه‌ای جذب می‌کنند. سلول‌های T بکر نیز CCR7 را بارز می‌کنند و به همین دلیل است که این سلول‌ها در مناطق مشابهی در گره‌های لنفی قرار می‌گیرند، که سلول‌های دندریتیک حمل‌کننده آنتی‌ژن تجمع پیدا کرده‌اند (فصل ۳ را ببینید)، هر چند مسیر آنها به گره لنفاوی از طریق خون است. تجمع موضعی سلول‌های دندریتیک حمل‌کننده آنتی‌ژن و سلول‌های T بکر شانس سلول‌های T دارای پذیرنده آنتی‌ژنی را برای یافتن آنتی‌ژن به حداکثر می‌رساند.

فعال شدن سلول‌های دندریتیک، آنها را از سلول‌هایی که عملکرد آنها برداشت آنتی‌ژن است به سلول‌هایی که قادر به عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T بکر و فعال‌کردن لنفوسیت‌ها هستند تبدیل می‌کند. سلول‌های دندریتیک فعال شده مقادیر زیادی از مولکول‌های MHC

همراه پپتیدهای متصل شده و کمک محرک‌های مورد نیاز برای فعال‌کردن سلول T را بیان می‌کنند. بنابراین، زمانی که این سلول‌ها به گره‌های لنفی می‌رسند، به APC های قوی با توانایی فعال‌کردن لنفوسیت‌های T تبدیل شده‌اند. سلول‌های T بکر که در گره‌های لنفی گردش می‌کنند با این APC ها مواجه شده و سلول‌های T که برای کمپلکس پپتید - MHC نمایش داده شده اختصاصی هستند فعال می‌شوند. این مرحله اولین مرحله در القاء پاسخ‌های سلول T علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی است.

در غیاب عفونت یا التهاب، سلول‌های دندریتیک معمولی آنتی‌ژن‌های بافتی را برداشت کرده و به گره‌های لنفی درناژ کننده مهاجرت می‌کنند اما سایتوکاین‌ها و مولکول‌های غشایی را که برای القای پاسخ‌های ایمنی مؤثر لازم است تولید نمی‌کنند. عملکرد این سلول‌های دندریتیک ممکن است عرضه آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T خودواکنشگر باشد و بنابراین باعث غیرفعال شدن یا مرگ سلول‌های T یا تولید سلول‌های T تنظیمی می‌شوند. این مکانیسم‌ها نقش مهمی را در حفظ تحمل به خود و جلوگیری از خودایمنی دارند (فصل ۱۵ را ببینید).

آنتی‌ژن‌ها به صورت محلول نیز به اندام‌های لنفاوی منتقل می‌شوند. سلول‌های دندریتیک مقیم در گره‌های لنفی و طحال ممکن است به ترتیب آنتی‌ژن‌های لنفی و خونی را برداشت نمایند و همچنین توسط محصولات میکروبی بالغ شوند. زمانی که لنف از طریق یک رگ لنفی آوران وارد گره لنفی می‌شود به سینوس زیرکپسولی تخلیه می‌شود و مقداری از لنف وارد مجاری سلول رتیکولار فیبروبلاستی (FRC) می‌شود که از سینوس منشأ گرفته و از کورتکس می‌گذرد (فصل ۲ را ببینید). در داخل مجاری، آنتی‌ژن‌های با وزن مولکولی پائین می‌توانند توسط سلول‌های دندریتیکی که سطوح بیرونی مجاری را پوشانیده‌اند و DCهایی که زوائد آنها بین سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی تنیده شده است برداشت شوند. سایر آنتی‌ژن‌ها در سینوس زیرکپسولی توسط ماکروفاژها برداشت شده و به فولیکول‌ها منتقل می‌شوند و این آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های B مقیم عرضه می‌گردند. سلول‌های B موجود در گره‌ها نیز می‌توانند آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کرده و بلع نمایند.

جمع‌آوری و تغلیظ آنتی‌ژن‌های بیگانه در گره‌های لنفی از طریق سازگاری آناتومیک دیگری با عملکرد مشابه تقویت می‌شود. سطوح مخاطی سیستم‌های تنفسی و معدی - روده‌ای علاوه بر درناژشدن توسط مویرگ‌های لنفی دارای مجموعه‌های تخصص یافته‌ای از بافت‌های لنفاوی ثانویه هستند که می‌توانند مستقیماً از محتوای لومینال این اندام‌ها برای بررسی حضور مواد آنتی‌ژنی نمونه‌برداری کنند. مشخص‌ترین این اندام‌های لنفاوی مخاطی پلاک‌های پیر در ایلئوم و لوزه‌های حلقی هستند (فصل ۱۴ را ببینید). جریان خون توسط APC های طحال جهت بررسی هرگونه آنتی‌ژنی که وارد خون شده است بررسی می‌شود. این آنتی‌ژن‌ها ممکن است مستقیماً از بافت‌ها یا از طریق لنف مجرای توراسیک وارد خون شده باشند.

به دلیل چند خصوصیت سلول‌های دندریتیک مؤثرترین APCها جهت آغاز پاسخ‌های اولیه در سلول‌های T هستند.

- سلول‌های دندریتیک از نظر راهبردی در مکان‌های عمومی ورود میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های بیگانه (در اپی‌تلیوم) و نیز در بافت‌هایی قرار دارند که ممکن است میکروب‌ها در آنجا تجمع یابند.
- سلول‌های دندریتیک پذیرنده‌هایی را بارز می‌کنند که به آنها توانایی به دام‌انداختن و پاسخ‌دهی به میکروب‌ها را می‌دهند.
- DCهای فعال در پاسخ به کموکاین‌ها به صورت انتخابی از اپی‌تلیوم و بافت‌ها از طریق لنفاتیک‌ها ترجیحاً به نواحی سلول T در گره‌های لنفی مهاجرت می‌کنند و لنفوسیت‌های T بکر نیز در این نواحی گردش می‌کنند.
- سلول‌های دندریتیک بالغ مقادیر بالایی از مجموعه پپتید - MHC، کمک‌محرک‌ها و سایتوکاین‌ها را بروز می‌دهند که همگی برای فعال‌کردن لنفوسیت‌های T بکر مورد نیاز هستند.
- DCهای تخصص یافته (cDC1) می‌توانند پروتئین‌های فرو برده شده را از فاگوزوم‌ها به سیتوزول منتقل کنند و از این رو در عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $T\ CD8^+$ کارآمد هستند. همان‌طور که بعداً خواهیم دید، این فرآیند برای آغاز پاسخ‌های $T\ CD8^+$ علیه بسیاری از ویروس‌ها و تومورها ضروری می‌باشد.

اعمال سایر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

گرچه سلول‌های دندریتیک یک نقش حیاتی در آغاز پاسخ‌های اولیه سلول T دارند سایر انواع سلول‌ها نیز در جایگاه‌های مختلف APC های با اهمیتی هستند (شکل ۲-۶و جدول ۲-۶ را ببینید).

در پاسخ‌های ایمنی سلولی ماکروفاژها آنتی‌ژن‌های میکروب‌های فاگوسیتوز شده را به سلول‌های T مجری ارائه می‌دهند و آنها از طریق فعال‌نمودن ماکروفاژها به منظور کشتن میکروب‌ها پاسخ می‌دهند. این فرآیند واکنش اصلی ایمنی با واسطه سلول است (فصل ۱۰ را ببینید). منوسیت‌های در حال گردش می توانند به جایگاه‌های عفونت و التهاب مهاجرت کنند و در آنجا به ماکروفاژها تمایز پیدا کنند و میکروب‌ها را فاگوسیتوز می‌کنند که مقدمه‌ای برای تخریب آنها می‌باشد. ماکروفاژهای ساکن بافت نیز اعمال مشابهی را انجام می‌دهند. سلول‌های $CD4^+$ T آنتی‌ژن‌های میکروبی ارائه شده توسط ماکروفاژها را شناسایی کرده و سیگنال‌هایی را فراهم می‌کنند که فعالیت میکروب‌کشی این ماکروفاژها را افزایش می‌دهد. نیاز به شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن به این معنی است که سلول‌های T فقط ماکروفاژهای حاوی میکروبی را که منبع آنتی‌ژن می‌باشند فعال می‌کنند.

در پاسخ‌های ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به داخل فرو برده (internalize) و پپتیدهای پردازش شده مشتق از این پروتئین‌ها را به سلول‌های T یاریگر ارائه می‌کنند. عمل سلول B در عرضه آنتی‌ژن، برای تولید آنتی‌بادی با واسطهٔ سلول T یاریگر و حفظ اختصاصیت در پاسخ‌های ایمنی هومورال ضروری است (فصل ۱۲ را ببینید).

تمام سلول‌های هسته‌دار قادرند پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزولی را به CTLهای $CD8^+$ عرضه نمایند. تمام سلول‌های هسته‌دار به عفونت‌های ویروسی و موتاسیون‌های ایجادکننده سرطان حساس هستند. بنابراین اهمیت دارد که سیستم ایمنی قادر به تشخیص آنتی‌ژن‌های سیتوزولی مانند آنتی‌ژن‌های ویروسی و پروتئین‌های موتاسیون‌یافته در هر نوع سلول باشد. CTL های $CD8^+$ جمعیت سلولی هستند که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و سلولی را که آنتی‌ژن در آن تولید شده است از بین می‌برند. میکروب‌های فاگوسیت شده نیز ممکن است توسط CTL های $CD8^+$ شناسایی شوند زیرا برخی از این میکروب‌ها یا آنتی‌ژن‌های آنها ممکن است از وزیکول‌های فاگوسیتیک به درون سیتوزول فرار کنند.

سایر سلول‌هایی که مولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند و می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T عرضه کنند شامل سلول‌های اندوتلیال و بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال می‌باشند. سلول‌های اندوتلیال عروقی ممکن است آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T خون که متصل به دیواره‌های رگ هستند، عرضه کنند، اما نقش این فرآیند در واکنش‌های ایمنی سلولی نامشخص است. سلول‌های اندوتلیال موجود در بافت‌های پیوندی نیز اهداف سلول‌های T واکنش‌دهنده با آنتی‌ژن‌های پیوندی هستند (فصل ۱۷ را ببینید). سلول‌های اپی تلیال و مزانشیمی مختلف نیز در پاسخ به IFN-γ مولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند. اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن به وسیلهٔ این جمعیت‌های سلولی مشخص نیست، زیرا اغلب آنها کمک محرک‌ها را بیان نمی‌کنند و در پردازش پروتئین‌ها به پپتیدهای باندشونده به MHC ناکارآمد هستند و به نظر نمی‌رسد که در اکثر پاسخ‌های سلول T نقش مهمی داشته باشند. سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی به طور ذاتی مولکول‌های MHC را بارز می‌کنند و نقش ویژه‌ای در عرضه کمپلکس‌های پپتید – MHC به سلول‌های T در حال بلوغ در تیموس، به عنوان بخشی از فرآیندهای گزینش (selection process) که گنجینه ویژگی‌های سلول T را شکل می‌دهند ایفا می‌کنند (فصل ۸ را ببینید).

هم‌اکنون که در رابطه با اعمال APCها، برداشت آنتی‌ژن‌ها از محیط و انتقال آن به اندام‌های لنفاوی توضیح داده شد، به مکانیسم عرضه آنتی‌ژن و خصوصاً نقش مولکول‌های MHC در این فرآیند می‌پردازیم.

کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC)

کشف نقش MHC در شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T بنیانی برای درک کنونی ما از فعال‌شدن و عملکرد لنفوسیت‌ها بوده است. کشف MHC از مطالعات روی پیوند بافت در موش حاصل شد، قبل از آنکه ساختار و عملکرد مولکول‌های MHC روشن شود.

کشف MHC

MHC موش (کمپلکس H-2)

از روزهای اول بعد از پیوند بافت مشخص شده بود که پیوند بافت‌هایی مانند پوست در حیوانات غیرهمسان رد می‌شود، در حالی که همان گرافت بین دوقلوهای همسان پذیرفته می‌شود. این نتایج نشان داد که رد پیوند یک فرآیند مشخص ژنتیکی می‌باشد. اوایل قرن ۲۰، موش‌های نژاد خالص (inbred) از طریق جفت‌گیری مکرر بین موش‌های یک نسل ایجاد شدند. موش‌های خالص در هر لوکوس ژنتیکی کاملاً هموزیگوت هستند (برای مثال آنها دو کپی از الل‌های یکسان هر ژن را بیان می‌کنند یکی از هر والد)، و هر یک از موش‌های نژاد خالص از لحاظ ژنتیکی با سایر موش‌های هم‌نژاد، هم‌ژن (Syngenic) یا مشابه است (یعنی تمام آنها الل‌های مشابهی را بیان می‌کنند). نژادهای مختلف ممکن است آلل‌های متفاوتی را بروز دهند و گفته می‌شود که نسبت به همدیگر آلوژن هستند. در دهه ۱۹۴۰، George Snell و همکارانش زیرمجموعه‌هایی از موش‌های نژاد خالص به نام موش‌های کانژنیک (Congenic) تولید کردند که در تمام لوکوس‌ها به جز کروموزوم ۱۷ مشابه بودند. این اختلاف این امکان را فراهم کرد تا نژاد کانژنیک با یک آلل خاص روی کروموزوم ۱۷، پیوند را از نژاد دیگری که آلل متفاوتی در این لوکوس دارد رد کند، اما در غیر این صورت از نظر ژنتیکی یکسان بودند. از آنجایی که این جایگاه آللی سازگاری پیوندهای بافت را در بین نژادهای مختلف تعیین می‌کند، به این ناحیه لوکوس سازگاری نسجی اصلی (histo, tissue) گفته می‌شود. لوکوس خاصی که در موش شناسایی شد به یک ژن کدکنندهٔ آنتی‌ژن گروه خونی تحت عنوان آنتی‌ژن II مربوط بود و بنابراین این منطقه را سازگاری نسجی ۲ (histocmpatiability-2) یا به طور ساده‌تر H-2 نامیدند. در ابتدا این طور به نظر می‌رسید که این لوکوس دارای یک ژن منفرد است که سازگاری نسجی را کنترل می‌کند. اما رویدادهای نوترکیبی اتفاقی که در جریان آمیزش بین نژادهای مختلف در داخل لوکوس H-2 به‌وقوع پیوست حاکی از این بود که در واقع لوکوس H-2 از چندین ژن مختلف اما کاملاً نزدیک به هم تشکیل شده است که بسیاری از آنها در رد پیوند شرکت دارند. ناحیه ژنی که از چند ژن نزدیک به هم تشکیل شده و رد پیوند را کنترل می‌کرد MHC یا **کمپلکس سازگاری نسجی اصلی** خوانده شد. گرچه در زمان آزمایش‌های ابتدایی مشخص نشده بود، رد پیوند تا حد زیادی یک فرآیند وابسته به سلول T است (فصل ۱۷ را ببینید) و بنابراین تعجب‌آور نیست که اگر رابطه‌ای بین ژن‌های کدکننده MHC که مولکول‌های MHC باندشونده به پپتیدی که سلول‌های T آن را شناسایی می‌کنند و رد پیوند وجود داشته باشد.

MHC انسان (لوکوس HLA)
(Human leukocyte antigen locus)

MHC انسان با جستجوی مولکول‌های سطح سلول یک فرد که به عنوان بیگانه توسط فرد دیگر شناخته می‌شود کشف شد. این کار زمانی سهولت یافت که کشف شد که کسانی انتقال خون‌های متعدد داشته‌اند و بیمارانی که پیوند کلیه دریافت کرده بودند دارای آنتی‌بادی‌هایی هستند که سلول‌های خونی یا کلیه دهندگان را شناسایی می‌کنند. همچنین زنان چندزا آنتی‌بادی‌های در گردشی داشتند که سلول‌های پدری را شناسایی می‌کرد. پروتئین‌هایی که توسط این آنتی‌بادی‌ها شناسایی شدند **آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی** (human leukocyte antigens) **(HLA)** نامیده شدند (لکوسیت، زیرا آنتی‌بادی‌ها با اتصال به لکوسیت‌های افراد دیگر آزمایش شدند و *آنتی‌ژن* به دلیل این که مولکول‌ها توسط آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شدند). آنالیزهای بعدی نشان داد که همانند موش توارث ژن‌های (الل‌های HLA) کد کننده آنتی‌ژن‌های خاص *HLA* تعیین‌کننده اصلی پذیرش یا رد پیوند است (فصل ۱۷ را ببینید). مطالعات بیوشیمیایی نتایج رضایت‌بخشی را فراهم آورد که پروتئین‌های کد شده در لوکوس H-2 موش و پروتئین‌های HLA شناخته شده در انسان دارای ساختارهای پایه‌ای مشابهی هستند. حاصل این نتایج این بود که ژن‌های تعیین‌کننده سرنوشت بافت‌های پیوند شده در تمامی گونه‌های پستانداران وجود دارند و با ژن‌های *H-2* که ابتدا در موش‌ها مشخص شده بود همولوگ هستند. این ژن‌ها ژن‌های MHC نامیده شدند. سایر ژن‌های پلی‌مورفیکی که با درجات کمتر با رد پیوند در ارتباط هستند ژن‌های سازگاری نسجی فرعی (minor) نامیده می‌شوند. ما به آنها در فصل ۱۷ هنگام بحث درباره ایمونولوژی پیوند باز خواهیم گشت.

ژن‌های پاسخ ایمنی

حدود ۲۰ سال پس از کشف MHC، تنها نقش شناخته شدهٔ آن در رد پیوند بود. این مسئله برای ایمونولوژیست‌ها یک معما به شمار می‌رفت، چراکه پیوند یک پدیده طبیعی نیست و اگر تنها عمل این ژن‌ها تحریک رد پیوندهای بافتی بیگانه باشد، هیچ علت آشکاری برای حفظ این مجموعه از ژن‌ها در جریان تکامل وجود نداشت. در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ مشخص شد که ژن‌هایMHC در همهٔ پاسخهای ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نقش اساسی دارند. Baruj، Benacerraf، Hugh McDevitt و همکارانشان دریافتند که نژادهای خالص یک‌گونه خاص (خوکچه هندی یا موش) در توانایی ساخت آنتی‌بادی علیه پلی‌پپتیدهای ساده مصنوعی با هم تفاوت دارند و این پاسخ‌دهی به صورت صفت مندلی غالب به ارث می‌رسد. این ژن‌ها را ژن‌های پاسخ ایمنی (immune response [Ir] genes) نامیدند که در ناحیهٔ MHC قرار داشتند. امروزه ما می‌دانیم که ژن‌های Ir در واقع، همان ژن‌های MHC کلاس II هستند و مولکول‌های MHC کلاس II را کد می‌کنند که در توانایی اتصال و عرضهٔ پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی مختلف، تفاوت دارند. نژادهای پاسخ‌دهنده (responder) که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی علیه یک آنتی‌ژن پلی‌پپتیدی خاص را سازماندهی کنند، آلل‌هایی از MHC را به ارث می‌برند که محصولات آنها به چنین پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌ها متصل شده و کمپلکس‌های پپتید – MHC را تولید می‌نمایند که به وسیلهٔ سلول‌های T یاریگر شناسایی می‌شوند. سپس این سلول‌های Tبه تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B کمک می‌کنند. نژادهای بی‌پاسخ (nonresponder) مولکول‌هایی از MHC را بروز می‌دهند که قادر به اتصال به پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژنهای پلی‌پپتیدی نمی‌باشند و در نتیجه در این نژادها سلول‌های T یاریگر یا آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن تولید نمی‌شوند. همچنین بعدها مشخص شد که بسیاری از بیماری‌های خودایمن با به ارث‌رسیدن الل‌های خاصی از MHC در ارتباط بوده‌اند و این ژن‌ها را در کانون مکانیسم‌های کنترل‌کننده پاسخ‌های ایمنی قرار داد. چنین مطالعاتی انگیزه لازم را برای آنالیز جزئیات ژن‌ها و پروتئین‌های MHC فراهم آوردند.

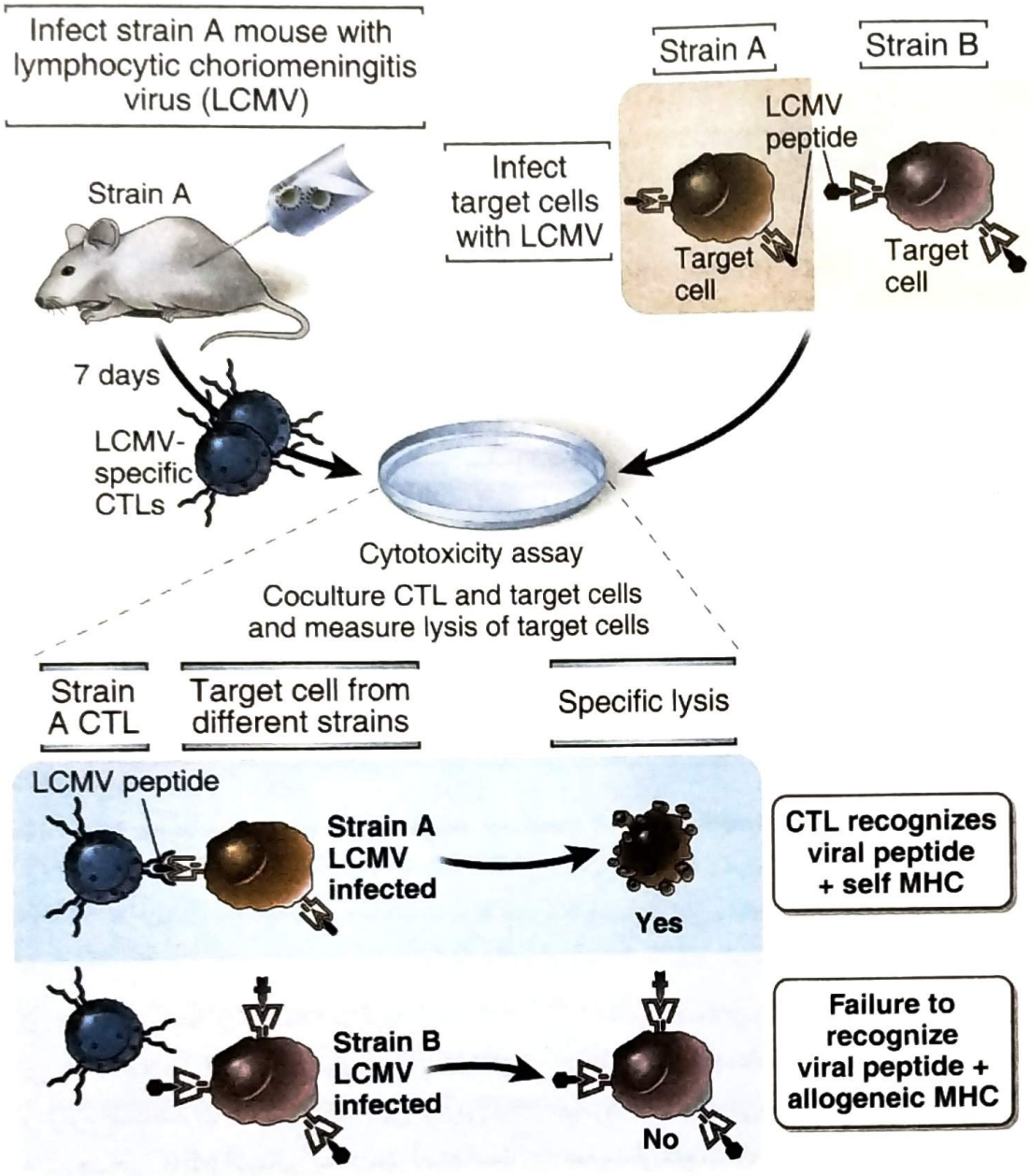
پدیدهٔ محدودیت MHC

دلایل درگیربودن MHC در شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های T از مطالعاتی حاصل شد که توسط Rolf Zinkernagel و Peter Doherty انجام شد و محدودیت به MHC را ثابت کردند. در مطالعه کلاسیک آنها در سال ۱۹۷۴، این محققان شناسایی سلول‌های آلوده به ویروس را توسط CTL های اختصاصی ویروس در موش‌های خالص نشان دادند. اگر موش با یک ویروس آلوده شود، سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی ویروس در حیوان فعال می‌شود و به CTLها تمایز می‌یابند. هنگامی که عملکرد این CTLها در in vitro بررسی شود، این سلول‌ها تنها زمانی سلول‌های آلوده به ویروس را شناسایی کرده و می‌کشند که سلول‌های آلوده مولکول‌های MHCای را بارز می‌کنند که در حیوانی که CTLهای آن برداشت شده است بارز می‌شود (شکل ۵-۶). بنابراین سلول‌های T نه تنها باید برای آنتی‌ژن اختصاصی باشند بلکه برای مولکول‌های MHC نیز اختصاصی هستند، و شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T محدود به مولکول‌های MHC می‌باشد. مطالعات دیگر نشان دادند که شناسایی آنتی‌ژن توسط CTLهای $CD8^+$ محدود به مولکول‌های MHCکلاس I، و پاسخ‌های لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ به آنتی‌ژن‌ها، محدود به مولکول‌های MHC کلاس II است.

ما بحث MHC را با توضیح دادن خصوصیات ژن‌ها و پروتئین‌ها ادامه خواهیم داد و نهایتاً با تشریح چگونگی اتصال و عرضه آنتی‌ژن‌ها توسط این پروتئین‌ها به اتمام خواهیم رساند.

ژن‌های MHC

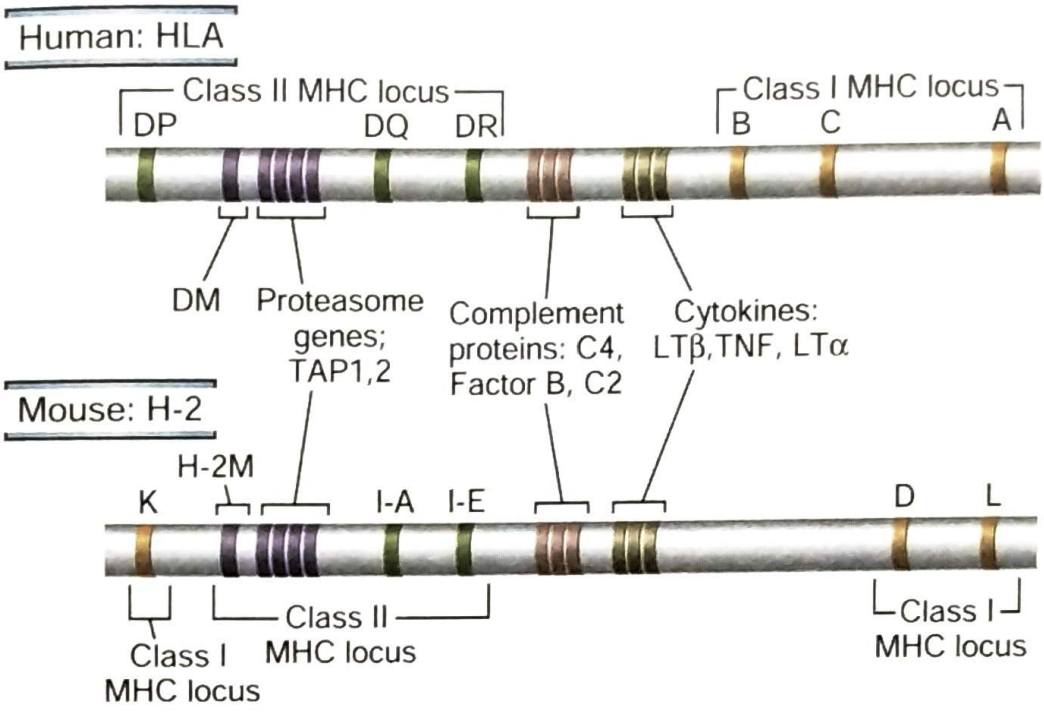
لوکوس MHC دارای دو نوع از ژن‌های پلی‌مورف است، ژن‌های MHC کلاس I و کلاس II، که دو گروه از پروتئین‌های همولوگ اما از لحاظ ساختاری متفاوت را کد می‌کنند، و همچنین لوکوس MHC دارای سایر ژن‌های غیر پلی‌مورف است که محصولاتشان در عرضه آنتی‌ژن دخالت دارند (شکل ۶-۶). به تغییرات ژنی در بین افراد یک جمعیت ناخالص (outbred) پلی‌مورفیسم گفته می‌شود. مولکول‌های MHC کلاس I و II پلی‌مورف مولکول‌هایی هستند که عملکرد آنها نمایش آنتی‌ژن‌های پپتیدی جهت شناسایی به ترتیب توسط سلول‌های



شکل ۵-۶. اثبات تجربی پدیده محدودیت لنفوسیت‌های T به کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC).
لنفوسیت‌های T کشنده (CTL) اختصاصی ویروس از موش نژاد A آلوده به ویروس، فقط سلول‌های هدف هم‌ژن (syngeneic) آلوده شده با همان ویروس در نژاد A را می‌کشد. CTLها قادر به کشتن اهداف آلوده شده نژاد B (که آلل‌های MHC متفاوت از نژاد A را بارز می‌کنند) نیستند. با استفاده از نژادهای موشی کانژنیک که فقط در یک‌لوکوس MHC کلاس I متفاوت هستند، ثابت شده است که شناسایی آنتی‌ژن توسط CTLهای $CD8^+$، محدود به MHC کلاس I خودی می‌باشد. LCMV: Lymphocytic choriomeningitis virus

$CD8^+$ T و $CD4^+$ T می‌باشد. مولکول‌های غیرپلی‌مورف کد شده در ناحیه MHC پپتیدها را برای شناسایی توسط سلول T عرضه نمی‌کنند.

مولکول‌های مختلف MHC کلاس I انسان در ابتدا با روش‌های سرولوژیک (اتصال آنتی‌بادی) تشخیص داده شدند. مولکول‌های مختلف MHC کلاس II با استفاده از روشی که در آن سلول‌های T یک فرد توسط سلول‌های فرد دیگری فعال می‌شدند شناسایی شدند (به نام واکنش مختلط لنفوسیتی). در حال حاضر، توالی‌یابی DNA (DNA sequencing) برای تشخیص الل‌های مختلف MHC و



شکل ۶-۶. نقشه‌های شماتیک لوکوس‌های MHC انسان و موش. سازمان اولیه ژن‌ها در لوکوس MHC در انسان و موش مشابه است. تناسب اندازه ژن‌ها و قطعات DNA بینابینی رعایت نشده است. لوکوس‌های کلاس II به صورت قطعات منفرد نشان داده شده است اما هر لوکوس از چند ژن تشکیل شده است.

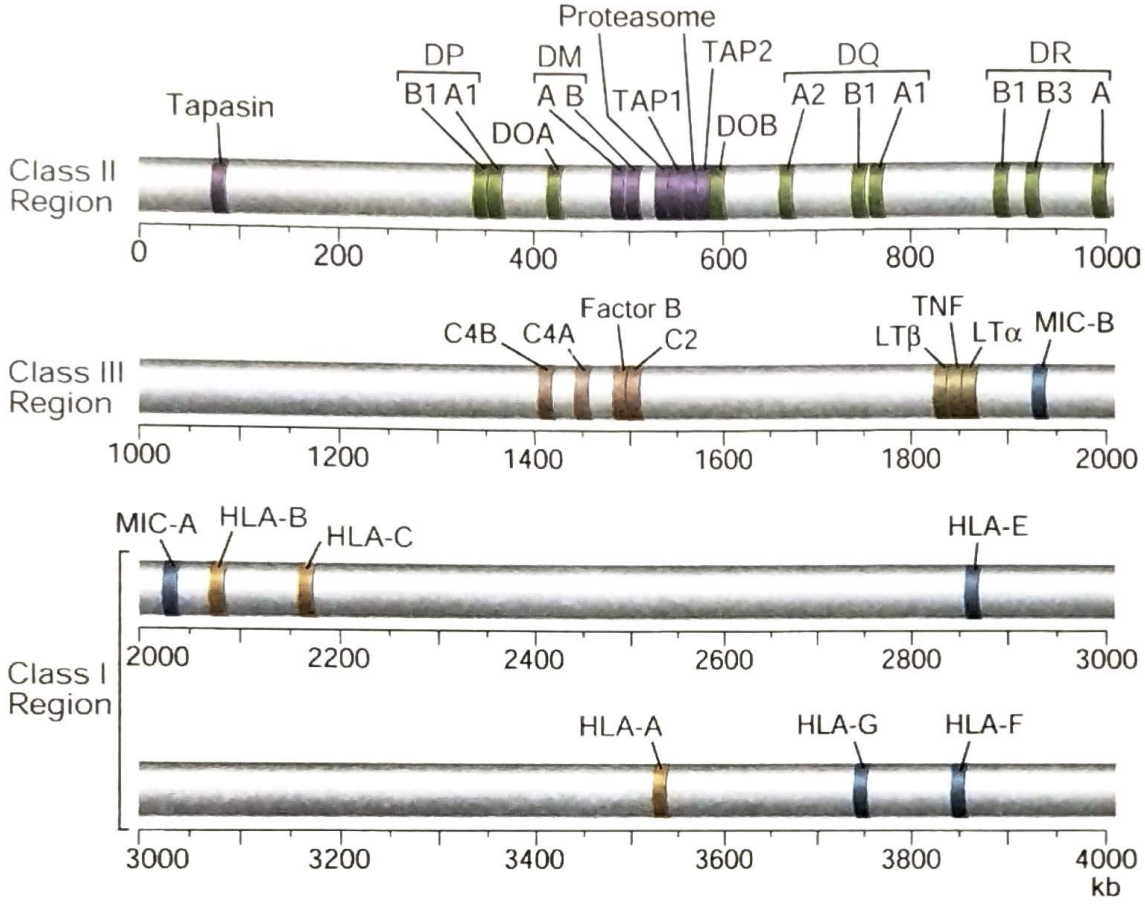
HLA: Human leukocyte antigen, LT: lymphotoxin, TAP: transporter associated with antigen processing, TNF: tumor necrosis factor

پروتئین‌های کد شده توسط آنها استفاده می‌گردد.

ژن‌های MHC کلاس I و II پلی‌مورف‌ترین ژن‌های موجود در ژنوم پستانداران هستند. نکته قابل توجهی که از مطالعه ژن‌های MHC انسانی به دست آمده است **پلی‌مورفیسم** غیرقابل پیش‌بینی و بی‌سابقه آنهاست. تخمین زده می‌شود که تعداد کلی آلل‌های HLA با توالی‌های اسید آمینه مختلف در جمعیت بیش از ۱۴,۰۰۰ عدد باشد و بیش از ۳۵۰۰ واریانت از آنها مربوط به لوکوس HLA-B به تنهایی است. تنوع مولکول‌های MHC (که تحت عنوان پلی‌مورفیسم گزارش می‌شود)، ناشی از توارث توالی‌های مجزای DNA است و توسط نوترکیبی ژنی (که در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی وجود دارد، فصل ۸) ایجاد نمی‌شود. به دلیل آنکه فرآورده آلل‌های مختلف MHC به پپتیدهای متفاوتی متصل شده و آنها را عرضه می‌کنند، افراد مختلف در جمعیت ممکن است پپتیدهای متفاوتی را حتی از آنتی‌ژن پروتئینی مشابه عرضه نمایند.

میزان بالای پلی‌مورفیسم ملکول‌های MHC به حفاظت جمعیت پستانداران در برابر انواع تقریباً نامحدودی از میکروب‌ها کمک می‌کند و بنابراین مانع از بین رفتن کل جمعیت از عفونت‌های نوظهور می‌گردد. به عبارت دیگر، به دلیل حفظ تعداد زیادی از مولکول‌های مختلف MHC در جمعیت، تقریباً همیشه برخی از افراد وجود خواهند داشت که قادر هستند پپتیدها را از هر میکروبی به سلول‌های T خود عرضه کنند. تکامل آلل‌های MHC جدید یک روند در حال انجام (ongoing) است. این فرآیند از طریق مکانیسمی تحت عنوان تبدیل ژنی (gene conversion) رخ می‌دهد که شامل کپی‌کردن توالی‌های نوکلئوتیدی از یک آلل به آلل دیگر در طول میوز می‌باشد. فشارهای انتخابی که این روند را تحریک می‌کنند و چنین تعداد وسیع الل‌ها را در جمعیت حفظ کرده‌اند شناسایی نشده‌اند.

ژن‌های MHC در هر فرد به صورت هم‌قدرت (codominant) بارز می‌شوند، به عبارت دیگر برای یک ژن



شکل ۷-۶. نقشه MHC انسان. ژن‌های قرار گرفته در لوکوس MHC انسان نشان داده شده است. علاوه بر ژن‌های MHC کلاس I و II، HLA-E، HLA-F، و HLA-G و ژن‌های MIC مولکول‌های شبه کلاس I را کد می‌کنند که بسیاری از آنها توسط سلول‌های NK شناسایی می‌شوند. ژن‌های C4، C2 و فاکتور B پروتئین‌های کمپلمان هستند، تاپاسین، DM، DO، TAP و زیرواحدهای پروتئازوم پروتئین‌های دخیل در پردازش آنتی‌ژن می‌باشند و بعداً در این فصل توضیح داده می‌شوند؛ LTα، LTβ و TNF سایتوکاین‌ها می‌باشند. بسیاری از سودوژن‌ها و ژن‌هایی که نقش آنها در پاسخ‌های ایمنی مشخص نشده است در مجموعه HLA وجود دارند اما به منظور ساده‌کردن نقشه نشان‌داده نشده‌اند.

HLA: Human leukocyte antigen, LT: lymphotoxin, TAP: transporter associated with antigen processing, TNF: tumor necrosis factor

MHC مورد نظر، هر فرد الل‌های به ارث رسیده از هر دو والد را بروز می‌دهد. این مسأله در هر فرد، تعداد مولکول‌های MHC در دسترس را برای اتصال به پپتیدها و عرضه به سلول‌های T به حداکثر می‌رساند.

لوکوس‌های MHC انسان و موش

در انسان، MHC روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۶ قرار دارد و قسمت بزرگی از DNA حدود ۳۵۰۰ کیلوباز (kb) را اشغال می‌کند. در اصطلاح ژنتیکی کلاسیک لوکوس MHC گستردگی حدود ۴ سانتی‌مورگان دارد که بدین معنی است که Crossover در MHC با فراوانی ۴ درصد در هر تقسیم میوز رخ می‌دهد. نقشه مولکولی MHC انسان در شکل ۷-۶ نشان داده شده است.

سه ژن MHC کلاس I وجود دارد که *HLA-A*، *HLA-B* و *HLA-C* نامیده می‌شوند و سه کلاس مولکول‌های MHC کلاس I با اسامی مشابه را کد می‌کنند. سه‌لوکوس ژنی HLA کلاس II به نام‌های *HLA-DP*، *HLA-DQ* و *HLA-DR* وجود دارند. هر کلاس مولکول MHC کلاس II از یک هتروداِیمر از پلی‌پپتیدهای α و β تشکیل شده است. لوکوس‌های DP، DQ و DR هر کدام دارای ژن‌های جداگانه

A و B هستند که به ترتیب زنجیرهٔ α و β را کد می‌کنند. هر فرد دو ژن HLA-DP (به نام DPA1 و DPB1)، دو ژن HLA-DQα (DQA1, 2)، یک ژن HLA-DQβ (DQB1)، یک ژن HLA-DRα (DRA1) و یک یا دو ژن HLA-DRβ (5 یا 4 و DRB3 و DRB1) دارد. نام‌گذاری لوکوس HLA پلی‌مرفیسم‌های متعددی را که توسط روش‌های مولکولی و سرولوژیک مشخص شده‌اند دربر می‌گیرد. بنابراین براساس تایپینگ مولکولی مدرن الل‌های فرد ممکن است به صورت HLA-A*0201 نامیده شود که نشان‌دهندهٔ ساب‌تایپ 01 از HLA-A2 است یا HLA-DRB1*0401 نشان‌دهندهٔ ساب‌تایپ 01 از ژن DR4B1 است، و به همین ترتیب.

MHC موش روی کروموزوم شماره ۱۷ واقع است و فضایی به اندازهٔ ۲۰۰۰ کیلوباز از DNA را اشغال می‌کند و سازمان‌یابی آن نیز اندکی با MHC انسان متفاوت است. یکی از ژن‌های کلاس I موش *(H-2K)* در سمت سانترومری ناحیه کلاس II قرار دارد اما سایر ژن‌های کلاس I در سمت تلومری ناحیه کلاس II قرار دارند. ۳ ژن MHC کلاس I در موش به نام‌های *H-2K*، *H-2D* و *H-2L* وجود دارند؛ که سه پروتئین متفاوت MHC کلاس I به نام‌های *K*، *D* و *L* را کد می‌کنند. این ژن‌ها همولوگ ژن‌های HLA-A,B,C انسان هستند. الل‌های MHC نژادهای خالص ویژهٔ موش با حروف کوچک نام‌گذاری می‌شوند (مانند *a* و *b*) که جهت نام‌گذاری دسته کامل ژن‌های MHC نژاد موشی که در آن برای اولین بار مشخص شده‌اند به کار می‌رود. در زبان متخصصین ژنتیک موش، الل ژن *H-2K* در نژادی با MHC نوع *k* K^k (بخوانید K از k) نامیده می‌شود، در حالی که الل ژن *H-2K* در یک نژاد با MHC نوع d، K^d خوانده می‌شود (K از d). ترمینولوژی مشابهی برای الل‌های *H-2D* و *H-2L* نیز به کار می‌رود. موش‌ها دارای دو لوکوس MHC کلاس II هستند که *I-A* و *I-E* نامیده شده و به ترتیب مولکول‌های I-A و I-E را کد می‌کنند. این لوکوس‌ها همان ژن‌های Ir می‌باشند که در ابتدا بحث شد. ژن‌های کلاس II موش مشابه ژن‌های HLA-DP، DQ، و DR در انسان هستند. الل I-A در نژادهای خالصی از موش‌ها که دارای الل‌های D^k و K^k هستند یافت شده و به آن $I\text{-}A^k$ گفته می‌شود (بخوانید IA از κ). برای آلل I-E نیز از واژه‌های مشابهی استفاده می‌شود. همانند انسان، در حقیقت در لوکوس‌ها I-A و I-E دو ژن مختلف به نام‌های A و B وجود دارند که زنجیره‌های α و β هر کدام از مولکول‌های MHC کلاس دو را کد می‌کنند.

به مجموع الل‌های MHC موجود در هر کروموزوم یک **هاپلوتایپ** MHC گفته می‌شود. برای مثال، هاپلوتایپ HLA یک فرد می‌تواند به ترتیب HLA-A24، HLA-B35، C3، DRB12، DQB3 DPB1 باشد و .... (استفاده از نام‌گذاری ساده‌تر برای آلل‌های HLA). البته تمام افراد هتروزیگوت دارای دو هاپلوتایپ HLA هستند. موش‌های نژاد خالص، هموزیگوت بوده و یک هاپلوتایپ دارند. بنابراین، هاپلوتایپ یک موش $H\text{-}2^d$ را به صورت L^d $H\text{-}2K^d$ $I\text{-}A^d$ $I\text{-}E^d$ D^d نمایش می‌دهند. ژن‌های MHC شدیداً به هم پیوسته هستند، به طوری که هاپلوتایپ‌ها در هر بلوک ژنی به ارث می‌رسند، و افراد غالباً تمام آلل‌های MHC در دو هاپلوتایپ به ارث رسیده از والدین خود را بارز می‌کنند.

بروز مولکول‌های MHC

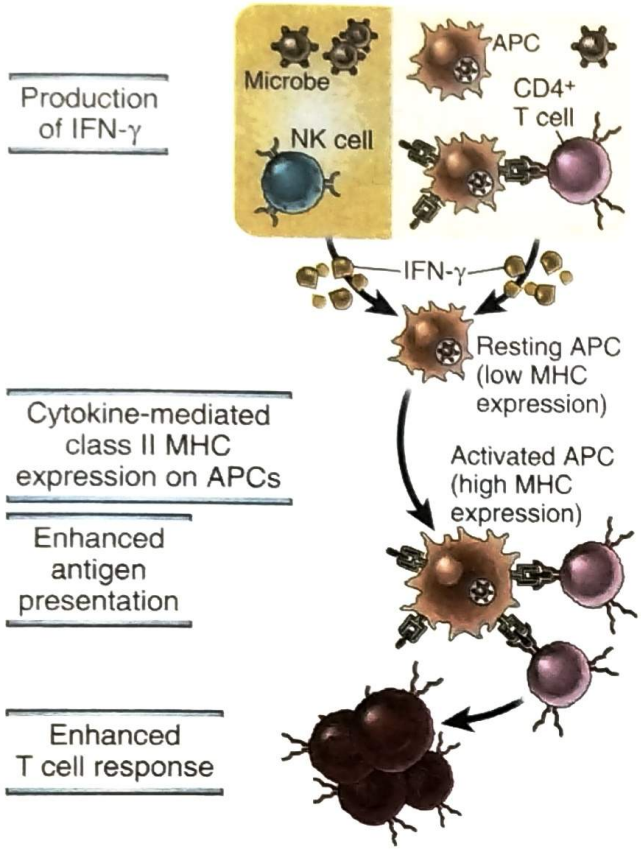
از آنجائیکه مولکول‌های MHC جهت عرضه آنتی‌ژنها به لنفوسیتهای T مورد نیاز هستند، بروز این پروتئین‌ها در یک سلول تعیین می‌کند که آیا سلول‌های T می‌توانند آنتی‌ژن‌های بیگانهٔ (مانند آنتی‌ژن‌های میکروبی) موجود بر سطح این سلول‌ها را شناسایی کنند. چندین ویژگی مهم در بروز مولکول‌های MHC وجود دارند که در ایفای نقش آنها در حفاظت افراد در مقابل گسترش عفونت‌های میکروبی شرکت می‌کند.

مولکول‌های کلاس I به صورت ذاتی بر روی تمامی سلول‌های هسته‌دار یافت می‌شوند در حالی که مولکول‌های کلاس II به طور طبیعی تنها بر سطح سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها، سلول‌های اپی‌تلیال تیموس و معدودی از انواع سلول‌های دیگر بروز می‌کنند. این الگوی بروز MHC ارتباط نزدیکی با فعالیت‌های محدود به MHC کلاس I و کلاس II در سلول‌های T دارد. همان طور که در ابتدا بحث شد. سلول‌های $CD8^+$ T سلول‌های آلوده شده با میکروب‌های داخل سلولی مثل ویروس‌ها و تومورهای بارزکننده آنتی‌ژن توموری، و هر سلول هسته‌داری که بتواند

یک ویروس را حمل کند یا به یک سرطان تبدیل شود را از بین می‌برد. بنابراین بروز مولکول‌های MHC کلاس I بر روی سلول‌های هسته‌دار، دقیقاً به این منظور به کار می‌رود که سیستمی را جهت عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی و توموری فراهم کند، به طوری که این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند توسط CTLها شناسایی شده و سلول‌های تولید کننده آنتی‌ژن نیز کشته شوند. بر عکس لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ محدود به کلاس II دارای مجموعه‌ای از عملکردها هستند که نیازمند عرضه آنتی‌ژن بوسیله تعداد محدودتری از انواع سلولها می‌باشند و به دلایل زیر، مولکول‌های کلاس II اساساً بر روی این نوع سلول‌ها بارز می‌شوند. لنفوسیت‌های T $CD4^+$ یاریگر تمایز یافته، عمدتاً در جهت فعال کردن (یا کمک‌کردن) به ماکروفاژها برای حذف میکروب‌های خارج سلولی فاگوسیت شده عمل می‌کنند و همچنین سبب فعال‌شدن لنفوسیت‌های B برای تولید آنتی‌بادی در جهت حذف میکروب‌های خارج سلولی می‌شوند. به منظور آغاز یک پاسخ ایمنی، سلول‌های T $CD4^+$ و T $CD8^+$ بکر نیاز به شناسایی آنتی‌ژن‌هایی دارند که در اندام‌های لنفاوی توسط DCها که هر دو مولکول MHC کلاس I و II را بارز می‌کنند، به دام افتاده و عرضه می‌شوند. سلول‌های اپی‌تلیال تیموس هر دو مولکول MHC کلاس I و کلاس II را بارز می‌کنند، و عرضه آنتی‌ژن توسط این سلول‌ها در فرآیند گزینش لنفوسیت‌های T در حال بلوغ اهمیت دارد (فصل ۸).

بروز مولکول‌های MHC توسط سایتوکاین‌های تولیدشده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو افزایش می‌یابد. اگرچه مولکول‌های کلاس I به صورت ذاتی روی سلول‌های هسته‌دار بیان می‌شوند، بیان آنها توسط اینترفرون‌های IFN-α و IFN-β که در ابتدای پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل بسیاری از ویروسها (فصل ۴ را ببینید) تولید می‌شوند، افزایش می‌یابد. بنابراین پاسخ‌های ایمنی ذاتی در مقابل ویروس‌ها موجب افزایش بروز مولکول‌های MHC به منظور عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی به سلول‌های T ویژه ویروس می‌گردند. این مورد یکی از مکانیسم‌هایی است که ایمنی ذاتی از طریق آن سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی آداپتیو می‌شود. بروز مولکول‌های MHC کلاس I توسط IFN-γ نیز افزایش می‌یابد.

بروز مولکول‌های کلاس II نیز در انواع مختلف سلول‌ها



شکل ۸-۶. افزایش بروز مولکول کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس II توسط IFN-γ. IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های NK و سایر انواع سلول‌ها در حین واکنش‌های ایمنی ذاتی علیه میکروب‌ها یا توسط سلول‌های T در حین واکنش‌های ایمنی آداپتیو، بیان مولکول‌های MHC کلاس II روی APCهای را تحریک نموده و بنابراین فعال‌شدن سلول‌های T $CD4^+$ را القاء می‌کند. IFN-γ و سایر اینترفرون‌های نوع ۱ اثر مشابهی روی بیان مولکول‌های MHC کلاس I و فعال‌شدن سلول‌های T $CD8^+$ دارند. (*APC*, antigen presenting cell; *IFN*, interfron; MHC, major histocompatibility complex; *NK*, natural killer.)

توسط سایتوکاین‌ها و سایر سیگنال‌ها تنظیم می‌شود. IFN-γ سایتوکاین اصلی در تحریک بروز مولکول‌های کلاس II در سلولهای عرضه‌کننده آنتی‌ژن نظیر سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها می‌باشد (شکل ۸-۶ را ببینید). IFN-γ ممکن است در جریان واکنش‌های ایمنی ذاتی از سلول‌های NK و نیز از سلول‌های T فعال‌شده با آنتی‌ژن در طی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو تولید شود. بنابراین، توانایی IFN-γ در افزایش بروز MHC کلاس II مکانیسمی را فراهم می‌کند که از طریق

آن ایمنی ذاتی باعث ارتقای ایمنی آداپتیو می‌شود و همچنین یک مکانیسم تقویتی را در ایمنی آداپتیو فراهم می‌نماید. لنفوسیت‌های B به طور ذاتی مولکول‌های کلاس II را بروز می‌دهند که میزان آن‌ها در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن و سایتوکاین‌های تولیدشده توسط سلول‌های T یاریگر افزایش پیدا می‌کند و بنابراین عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های یاریگر را افزایش می‌دهند (فصل ۱۲). میزان بروز مولکول‌های MHC در سلول‌های اندوتلیال عروقی و سایر سلول‌های غیرایمنی در پاسخ به IFN-γ افزایش می‌یابد. همان طور که در ابتدا ذکر شد اهمیت این سلول‌ها در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T نامشخص است. برخی از سلول‌ها مثل نورون‌ها هرگز مولکول‌های کلاس II را بروز نمی‌دهند. در انسان، سلول‌های T پس از فعال‌شدن مولکول‌های کلاس II را بروز می‌دهند، اما در موش این طور نیست، با این وجود، در این پاسخ هیچ سایتوکاین مؤثری شناخته نشده و اهمیت عملکردی آن ناشناخته باقی مانده است.

میزان نسخه‌برداری شاخص اصلی در سنتز و بروز مولکول‌های MHC بر سطح سلول است. سایتوکاین‌ها از طریق تحریک نسخه‌برداری ژن‌های کلاس I و کلاس II در طیف وسیعی از سلول‌های مختلف، بروز MHC را افزایش می‌دهند. این اثرات با اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری فعال‌شده با سایتوکاین به توالی‌های DNA در مناطق پروموتر (promoter) ژن‌های MHC صورت می‌پذیرد. ممکن است چندین فاکتور نسخه‌برداری به هم پیوسته و به پروتئینی به نام فعال‌کننده نسخه‌برداری کلاس II (class II transcription activator [CIITA])، اتصال یابند و در نهایت کل مجموعه به پروموتر کلاس II متصل شود و باعث افزایش نسخه‌برداری مؤثر گردد. با در کنار هم نگهداشتن مجموعه فاکتورهای نسخه‌برداری، CIITA به عنوان یک تنظیم کننده اصلی در بروز ژن‌های کلاس II عمل می‌کند. مشخص شده است که موتاسیون‌های ایجادشده در CIITA یا فاکتورهای نسخه‌برداری مرتبط‌سبب بروز بیماری‌های کمبود ایمنی در انسان به همراه نقص در بروز مولکول‌های MHC می‌شوند. **سندرم لنفوسیت برهنه** (به فصل ۲۱ نگاه کنید)، بهترین اختلال مطالعه شده در این زمینه است. موش‌های حذف ژن شدهٔ فاقد CIITA نیز فقدان یا کاهش بروز کلاس II را در سطح سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌های B و عدم توانایی IFN-γ را در القای MHC کلاس II بر روی همگی انواع سلول‌ها نشان می‌دهند.

بروز بسیاری از پروتئین‌های مؤثر در روند پردازش و عرضه آنتی‌ژن به طور هماهنگ تنظیم می‌شود. برای نمونه IFN-γ علاوه بر افزایش‌دادن نسخه‌برداری ژن‌های کلاس I و II، نسخه‌برداری چندین ژن را که محصولات آنها برای پیوستگی MHC کلاس I و عرضه پپتیدی مورد نیاز هستند، مانند ژن‌های کدکننده انتقال‌دهنده transporter TAP) associated with antigen processing) و برخی از زیرواحدهای پروتئازوم‌ها، افزایش می‌دهد، این موضوع بعداً در این فصل بحث خواهد شد.

میزان بروز MHC کلاس II علاوه بر تنظیم در سطح نسخه‌برداری، از طریق سطح تجزیه آن به واسطه یوبیکوئیتینه‌شدن نیز کنترل می‌شود که بعداً در مبحث پردازش آنتی‌ژن شرح داده خواهد شد.

ساختار مولکول‌های MHC

مطالعات بیوشیمیایی مولکول‌های MHC منجر به آشکارشدن ساختارهای کریستالی بخش‌های خارج سلولی مولکول‌های کلاس I و II انسانی شد. متعاقباً بسیاری از مولکول‌های MHC همراه با پپتیدهای متصل، کریستالیزه شده و با جزئیات بررسی شدند. به دلیل این پیشرفت‌ها هم اکنون درک می‌کنیم که چگونه مولکول‌های MHC به پپتیدها متصل شده و آنها را نمایش می‌دهند. در این بخش ما ابتدا ویژگی‌های عملکردی و بیوشیمیایی را که در مولکول‌های MHC کلاس I و II مشترک هستند به صورت خلاصه بیان می‌کنیم. سپس ساختار پروتئین‌های کلاس I و II را با تأکید بر شباهت‌ها و تفاوت‌های اصلی آنها مورد بحث قرار می‌دهیم (جدول ۳-۶).

خصوصیات کلی مولکول‌های MHC

تمام مولکول‌های MHC خصوصیات ساختاری مشخص و مشترکی دارند که دارای اهمیت فراوانی در عرضه آنتی‌ژن و شناسایی آن توسط لنفوسیت‌های T می‌باشند.

- ***هر مولکول MHC در قسمت خارج سلولی خود از***

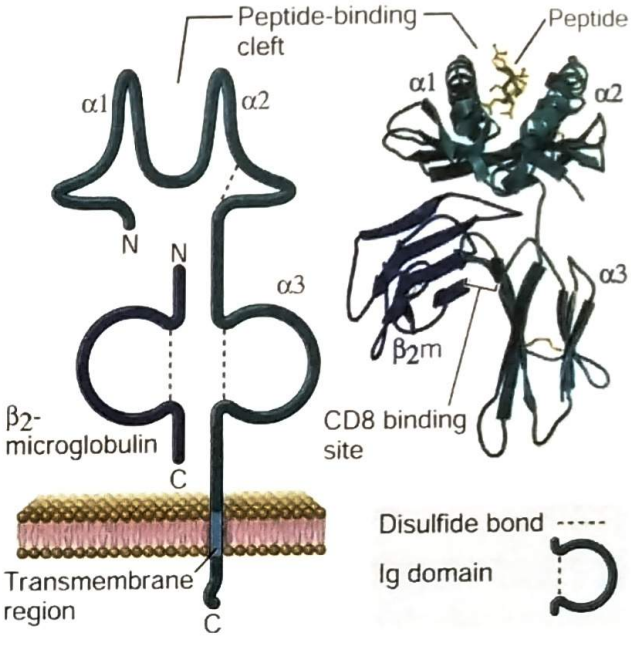
جدول ۳-۶. خصوصیات مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس I و II

خصوصیت	MHC کلاس I	MHC کلاس II
زنجیره‌های پلی‌پپتیدی	α و β_2 میکروگلبولین	α و β
محل واحدهای پلی‌مورفیک	دومین‌های α_1 و α_2	دومین‌های $\alpha_1 > \beta_1$
محل اتصال به کمک پذیرنده سلول T	CD8 عمدتاً به ناحیه α_3 متصل می‌شود	CD4 به پاکت ایجاد شده توسط قسمت‌هایی از دومین‌های α_2 و β_2 متصل می‌شود
اندازه شکاف متصل‌شونده به پپتید	پپتیدهایی با ۱۱-۸ اسید آمینه را در خود جای می‌دهد	پپتیدهایی با ۳۰-۱۰ اسید آمینه یا بیشتر را در خود جای می‌دهد
نامگذاری		
انسان	HLA-A، HLA-B، HLA-C	HLA-DR، HLA-DQ، HLA-DP
موش	H-2K، H-2D، H-2L	I-A، I-E

HLA, Human leukocyte antigens

یک شکاف (cleft) برای اتصال به پپتید تشکیل شده است که به دنبال آن دومین‌های شبه ایمونوگلبولینی (Ig)، یک قسمت غشاءگذر و دومین‌های سیتوپلاسمی قرار دارند. در مولکول‌های کلاس I یکی از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی توسط ناحیه MHC و زنجیره دوم توسط قسمتی غیر از ناحیه MHC کد می‌شوند، اما مولکول‌های MHC کلاس II از دو زنجیره کدشده در ناحیهٔ MHC تشکیل شده‌اند. علی‌رغم این تفاوتها، ساختار سه بعدی مولکول‌های کلاس I و II مشابه می‌باشد.

- ***واحدهای اسید آمینه‌ای پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC در درون و مجاورت شکاف اتصال به پپتید قرار دارند.*** این شکاف (cleft که groove هم نامیده می‌شود) از تاخوردگی انتهای آمینی پروتئین‌های کدشده توسط MHC تشکیل می‌شود و شامل صفحهٔ چین‌دار β - هشت رشته‌ای در کف و دو مارپیچ α در دو دیواره شکاف می‌باشد. واحدهای پلی‌مورفیک که در کف و دیواره‌های شکاف قرار گرفته‌اند، اسید آمینه‌هائی هستند که در بین آلل‌های مختلف MHC، متفاوت می‌باشند. این بخش از مولکول MHC به پپتیدها جهت عرضه به سلول‌های T متصل می‌شود و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T با پپتیدهای عرضه شده و نیز با مارپیچ‌های α مولکول‌های MHC واکنش می‌دهند (به شکل ۱-۶ نگاه کنید). به دلیل متغیربودن اسیدهای آمینه این ناحیه، مولکول‌های MHC مختلف به پپتیدهای متفاوت متصل شده و آنها را نمایش داده و توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T مختلف شناسایی می‌شوند.
- ***دومین‌های غیر پلی‌مورف شبه Ig - مولکول‌های MHC کلاس II و کلاس I حاوی جایگاه‌های اتصالی به ترتیب برای مولکول‌های CD4 و CD8 سلولهای T می‌باشند.*** CD4 و CD8 بر روی زیرجمعیت‌های مشخصی از لنفوسیت‌های T بالغ بارزشده و همراه با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی در پاسخ به کمپلکس‌های پپتید- MHC شرکت می‌کنند. بدین علت، CD4 و CD8 "کمک پذیرنده‌های" (coreceptors) سلول‌های T نامیده می‌شوند (به فصل ۷ نگاه کنید). CD4 به طور انتخابی به MHC کلاس II و CD8 به MHC کلاس I متصل می‌شود. سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ فقط پپتیدهای عرضه شده با مولکول‌های MHC کلاس II و سلول‌های $T\ CD8^+$ پپتیدهای عرضه شده با مولکول‌های MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند. به عبارت دیگر سلول‌های $T\ CD4^+$ محدود به MHC کلاس II و سلول‌های $T\ CD8^+$ محدود به MHC کلاس I هستند.



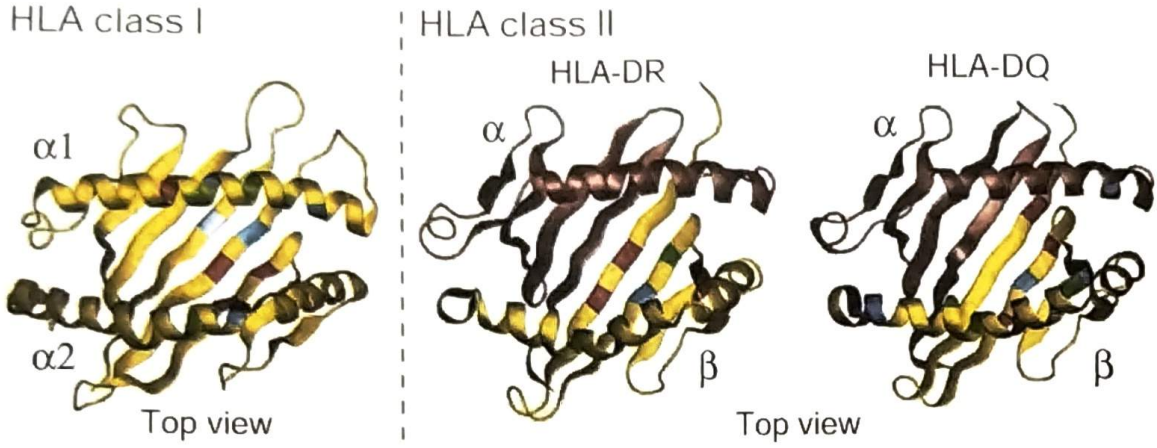
شکل ۹-۶. ساختار مولکول کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس I. تصویر شماتیک سمت چپ، مناطق مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (تناسب اندازهٔ قطعات رعایت نشده است). مولکول‌های کلاس I متشکل از یک زنجیره پلی‌مورفیک α هستند که به صورت غیرکووالان به زنجیرهٔ غیرپلی‌مورفیک بتا - دو میکروگلبولین متصل شده است. زنجیره α گلیکوزیله شده که واحدهای کربوهیدرات در شکل نشان داده نشده است. تصویر روبانی سمت راست ساختمان بخش خارج سلولی مولکول HLA-B27 و پپتید متصل‌شده را که با کریستالوگرافی اشعه X تصویربرداری شده، نشان می‌دهد.

HLA: Human leukocyte antigen, Ig: Immunoglobulin

مولکول‌های MHC کلاس I

مولکول‌های کلاس I از دو زنجیره پلی‌پپتیدی که به طور غیرکووالان به هم متصل شده‌اند، تشکیل یافته‌اند: زنجیره آلفا (یا زنجیره سنگین) که توسط ژن‌های MHC کدشده و وزن مولکولی آن ۴۴ تا ۴۷ کیلودالتون است و زیرواحد ۱۲ کیلودالتونی به نام بتادو میکروگلبولین (β_2-microglobulin) که توسط ژنی غیر از MHC کد می‌شود (شکل ۹-۶). حدود سه چهارم پلی‌پپتید زنجیره آلفا در فضای خارج سلولی؛ یک قطعه کوتاه هیدروفوب در درون غشای سلول و واحدهای انتهای کربوکسی در سیتوپلاسم قرار می‌گیرند. قطعات α_1 و α_2 در انتهای آمینی زنجیره α قرار گرفته و هر یک حدود ۹۰ اسید آمینه طول دارند، این دو قطعه با یکدیگر واکنش داده و ساختمان صفحه مانندی از صفحات چین‌دار β ۸ رشته‌ای ناهمسو را به وجود می‌آورند که توسط دو رشته مارپیچ آلفای موازی حمایت می‌شوند. این ساختمان، شکاف مولکول MHC کلاس I را که به پپتیدها متصل می‌شود تشکیل می‌دهد. اندازه شکاف ($\sim$۲۵A° × ۱۰A° × ۱۱A°) برای اتصال قطعات پپتیدی به طول ۱۱-۸ اسید آمینه که در حالتی انعطاف‌پذیر و کشیده باشند، مناسب است. انتهای شکاف اتصال به پپتید در کلاس I بسته است به طوری که پپتیدهای بزرگتر نمی‌توانند به آن متصل شوند. بنابراین پروتئین‌های کروی دست‌نخورده باید «پردازش» شوند تا قطعاتی کوچک و در یک شکل خطی بلند برای اتصال به مولکول‌های MHC و شناسایی توسط سلول‌های T تولید کنند (بعداً توضیح داده می‌شود). واحدهای پلی‌مورفیک مولکول‌های کلاس I به دومین‌های α_1 و α_2 که در آلل‌های مختلف کلاس I از نظر اتصال به پپتید و شناسایی توسط سلول‌های T متفاوتند، محدود می‌شوند (شکل ۱۰-۶). قطعهٔ α_3 زنجیره α طوری تا می‌خورد که یک دومین Ig با توالی اسید آمینه‌ای محافظت شده در تمام مولکول‌های کلاس MHC I تشکیل دهد. این قطعه بیشتر جایگاه اتصال به CD8 را تشکیل می‌دهد اما بتا دو میکروگلبولین و بخش کوچکی از قسمت غیرپلی‌مورف انتهای کربوکسی دومین α_2 نیز در ایجاد این جایگاه اتصال شرکت دارند. در انتهای کربوکسی قطعهٔ α_3 در حدود ۲۵ اسید آمینه هیدروفوب قرار گرفته‌اند که از بین لیپید دو لایه غشای پلاسمایی عبور می‌کنند. بلافاصله بعد از این قطعه در حدود ۳۰ واحد اسید آمینه در سیتوپلاسم جای گرفته‌اند که در این مجموعه اسیدهای آمینه‌های بازی قرار دارند که با سرگروه‌های فسفولیپیدی لایه داخلی غشای لیپیدی دو لایه واکنش می‌دهند و در نتیجه مولکول MHC در غشای پلاسمایی فرو می‌رود.

زنجیره سبک مولکول‌های MHC کلاس I که به وسیله ژنی در خارج از ناحیهٔ ژنی MHC کد می‌شود، به خاطر حرکت الکتروفورتیک (β_2)، اندازه (میکرو) و حلالیت (گلبولین)، بتا دومیکروگلبولین نام گرفته است. β_2 میکروگلبولین به صورت غیرکووالان با دومین α_3 از زنجیره α واکنش می‌دهد. β_2 میکروگلبولین همانند قطعهٔ α_3 از نظر ساختمانی شبیه دومین Ig بوده و در بین تمام مولکول‌های MHC کلاس I ثابت



شکل ۱۰-۶. واحدهای پلی‌مورفیک مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی. واحدهای پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC کلاس I و II در محل شکافهای اتصال به پپتید و بر روی مارپیچ‌های α اطراف شکافها قرار گرفته‌اند. مناطق دارای بیشترین میزان تنوع در میان انواع مختلف آلل‌های HLA به رنگ قرمز، انواع دارای تنوع متوسط به رنگ سبز و انواع دارای تنوع کم به رنگ آبی نشان داده شده‌اند.

می‌باشد.

مولکول کلاس I کامل مجموعه‌ای ترایمر متشکل از یک زنجیره α، β_2 میکروگلبولین و یک پپتید متصل شده به آن می‌باشد و بروز پایدار مولکول‌های کلاس I در سطح سلول نیاز به حضور هر سه جزء مجموعه دارد. علت این امر آن است که واکنش زنجیره α با β_2 میکروگلبولین به وسیلهٔ آنتی‌ژن‌های پپتیدی متصل به شکاف ایجاد شده توسط α_1 و α_2 پایدار می‌شود و برعکس اتصال پپتید با واکنش β_2 میکروگلبولین و زنجیره α تقویت می‌گردد. از آنجایی که حضور پپتیدهای آنتی‌ژنی برای پایداری مولکول‌های MHC مورد نیاز است و مجموعه‌های ناپایدار تجزیه می‌شوند، تنها مولکول‌های MHC مفید دارای پپتید، بر سطح سلول بارز می‌شوند.

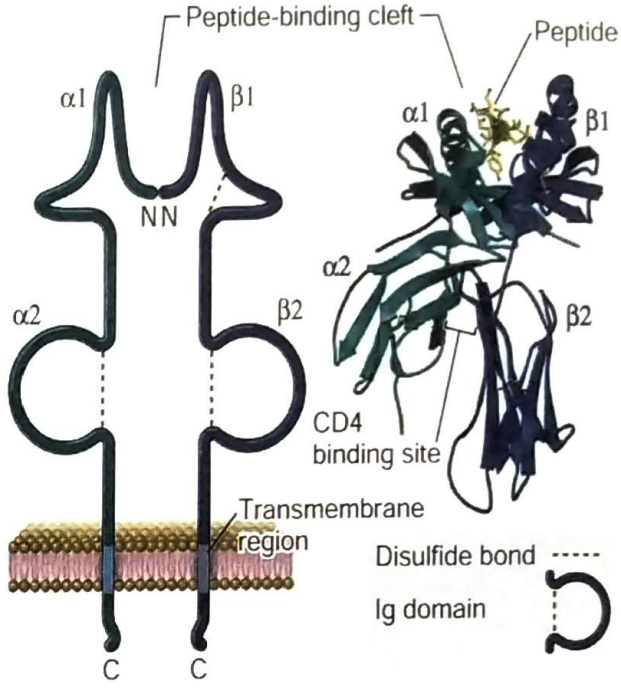
بیشتر افراد برای ژن‌های MHC هتروزیگوت هستند و در نتیجه شش مولکول MHC کلاس I مختلف بر روی هر سلول بارز می‌شوند که شامل زنجیره‌های α کد شده توسط دو آلل به ارث رسیده ژن‌های HLA-A، HLA-B و HLA-C می‌باشند.

مولکول‌های MHC کلاس II

مولکول‌های MHC کلاس II از دو زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده‌اند که به طور غیرکووالان به هم متصل می‌باشند، یک زنجیره α ۳۲ تا ۳۴ کیلودالتونی و یک زنجیره β ۲۹ تا ۳۲ کیلودالتونی (شکل ۱۱-۶). برخلاف مولکول‌های MHC کلاس I، ژن‌های کد کننده هر دو زنجیرهٔ مولکول‌های MHC کلاس II پلی‌مورفیک بوده و در لوکوس MHC قرار دارند.

قطعات α_1 و β_1 انتهای آمینی زنجیره‌های کلاس II با هم واکنش داده و شکاف اتصالی پپتید را که از لحاظ ساختاری مشابه شکاف مولکول MHC کلاس I است، پدید می‌آورند. چهار رشته از کف شکاف و یکی از دیواره‌های مارپیچ α از قطعه α_1 و چهاررشته دیگر کف شکاف و دیوار دوم از قطعه β_1 تأمین شده است. واحدهای پلی‌مورفیک در قطعات α_1 و β_1 در درون و اطراف شکاف اتصالی پپتید همانند مولکول‌های کلاس I قرار گرفته‌اند (شکل ۱۰-۶ را نگاه کنید). در مولکول‌های MHC کلاس II انسان بیشترین پلی‌مورفیسم در زنجیره β دیده می‌شود. انتهای شکاف اتصالی پپتید در مولکول‌های کلاس II باز بوده و بنابراین پپتیدهایی با ۱۰ تا بیش از ۳۰ اسید آمینه به آن متصل می‌شوند.

قطعات α_2 و β_2 مولکول‌های کلاس II همانند α_3 و β_2 میکروگلبولین کلاس I طوری تا خورده‌اند که به صورت دومین‌های Ig می‌باشند. این قطعات غیرپلی‌مورفیک هستند و در بین آلل‌های یک ژن کلاس II خاص، متفاوت نیستند. هر دو دومین α_2 و β_2 مولکول‌های کلاس II با یک حالت مقعر در ارتباطند که فضایی را برای یک بیرون‌زدگی از پروتئین CD4 فراهم می‌کنند، بنابراین اتصال صورت می‌گیرد.



شکل ۱۱-۶. ساختار مولکول کمپلکس سازگاری نسجی کلاس II. تصویر شماتیک سمت چپ نواحی مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (تناسب اندازه‌ها در نظر گرفته نشده است). مولکول‌های کلاس II از یک زنجیره α پلی‌مورفیک که به طور غیرکووالان به یک زنجیره β پلی‌مورفیک متصل شده است، تشکیل شده‌اند. هر دو زنجیره گلیکوزیله شده‌اند، واحدهای کربوهیدرات در شکل نشان داده نشده‌اند. تصویر روبانی سمت راست ساختمان بخش خارج سلولی مولکول HLA-DR1 و یک پپتید متصل شده را که با کریستالوگرافی اشعه X تصویربرداری شده است، نشان می‌دهد.

HLA: Human leukocyte antigen, Ig: Immunoglobulin

انتهای کربوکسی قطعات α_2 و β_2 به مناطق اتصالی کوتاه و بعد از آن به حدود ۲۵ اسید آمینه هیدروفوب غشاء گذر ادامه پیدا می‌کنند. در هر دو زنجیره، نواحی غشاء گذر به مجموعه‌هایی از اسید آمینه‌های بازی و به دنبال آنها دم‌های سیتوپلاسمی کوتاه هیدروفیلی ختم می‌شوند.

مولکول کلاس II کامل ترایمری است که از یک زنجیره α، یک زنجیره β و یک پپتید آنتی‌ژنی متصل شده به آن تشکیل شده است و بروز پایدار مولکول‌های کلاس II بر سطوح سلولی نیاز به حضور هر سه جزء مجموعه دارد. همانند مولکول‌های MHC کلاس I، این مسأله سبب می‌شود تا مولکول‌های MHC بر سطح سلول به عنوان مولکول‌هایی که عملکرد طبیعی آنها عرضه پپتید است، بارز شوند.

هر فرد از هر کدام از والدین خود یک ژن کدکنندهٔ DPA و یک DPB که به ترتیب زنجیره‌های α و β مولکول HLA-DP را تشکیل می‌دهند؛ یک ژن عملکردی DQA و یک ژن DQB، یک ژن DRA و یک یا دو ژن عملکردی DRB را به ارث می‌برد. بنابراین هر فرد هتروزیگوت شش تا هشت جفت از مولکول‌های زنجیره آلفا و بتای MHC کلاس II، یکی از DP و DQ و یک یا دو DR بارز می‌کند. به طور معمول جفت‌شدن زیادی بین پروتئین‌های MHC لوکوس‌های مختلف (مثلاً DRα با DQβ و الی آخر) وجود ندارد و هر هاپلوتایپ تمایل دارد به صورت یک واحد به ارث برسد. به هر حال از آنجا که بعضی هاپلوتایپ‌ها لوکوس DRB اضافی دارند که زنجیره‌های β تولید می‌کند که به DRα می‌پیوندد و بعضی از مولکول‌های DQα کد شده از یک کروموزوم به مولکول DQβ از کروموزوم دیگر می‌پیوندد، تعداد کلی مولکول‌های کلاس II بارزشده ممکن است بیشتر از ۸ باشد.

اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC

پس از نشان دادن این مسئله که ایمونوژنیسیتی پروتئین‌ها به توانایی پپتیدهای آنها در عرضه شدن توسط مولکول‌های MHC بستگی دارد، تلاش‌های زیادی در جهت مشخص‌نمودن اساس مولکولی واکنش‌های پپتید – MHC و خصوصیات پپتیدهایی که قادر به اتصال به مولکول‌های MHC هستند صورت گرفته است. این مطالعات بر ارزیابی عملکردی سلول‌های T یاریگر و CTL های پاسخ‌دهنده به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که با پپتیدهای مختلف مجاور شده بودند، استوار بود. اتصال مستقیم مولکول‌های خالص شده MHC و پپتیدها با پپتیدهای نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو یا فلوئورسانس موجود در محلول با استفاده از روش‌هایی مانند دیالیز تعادلی و ژل فیلتراسیون مطالعه شده است. مطالعات کریستالوگرافی اشعهٔ X انجام شده روی کمپلکس‌های پپتید – MHC، اطلاعات بسیار ارزشمندی دربارهٔ چگونگی قرارگرفتن پپتیدها در شکاف مولکول‌های MHC و نیز در مورد واحدهایی که در این اتصال شرکت می‌کنند، فراهم آورده است. این اطلاعات برای تولید

الگوریتم‌های کامپیوتری استفاده شده است که می‌تواند پپتیدهایی از هر پروتئین که به احتمال بیشتر به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند را پیش‌بینی کنند. این اطلاعات می‌تواند به صورت تئوری به منظور ایجاد واکسن‌های اختصاصی علیه پروتئین‌های میکروبی یا پروتئین‌های توموری جهش یافته به کار برده شود. در ادامه ما ویژگی‌های کلیدی واکنش بین پپتیدها و مولکول‌های MHC کلاس I و II را به طور خلاصه بیان می‌کنیم.

مشخصات واکنش‌های متقابل پپتید - MHC

مولکول‌های MHC برای اتصال به پپتید از ویژگی متنوعی برخوردارند، برخلاف پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها که ویژگی دقیقی برای شناسایی آنتی‌ژن دارند. به عبارت دیگر، یک آلل منفرد MHC مثلاً HLA-A2 می‌تواند پپتیدهای مختلف بسیاری را به سلول‌های T عرضه کند اما یک سلول T منفرد تنها یکی از این مجموعه‌های پپتید/ HLA-A2 مختلف را شناسایی خواهد کرد. چندین ویژگی مهم در واکنش‌های متقابل مولکول‌های MHC و پپتیدهای آنتی‌ژن وجود دارد.

- ***هر مولکول MHC کلاس I یا II یک شکاف اتصال به پپتید منفرد دارد که در هر زمان به یک پپتید متصل می‌شود، اما هر مولکول MHC می‌تواند به پپتیدهای مختلفی متصل شود.*** یکی از اولین شواهد حمایت‌کننده از این موضوع نتیجه تجربی بود که پپتیدهای مختلفی که به مولکول MHC مشابهی متصل می‌شوند عرضه دیگری را به صورت رقابتی مهار می‌کنند که نشان‌دهندهٔ این است که تنها یک شکاف اتصال به پپتید در هر مولکول MHC وجود دارد. آگاهی از ساختمان‌های کریستالی مولکول‌های MHC کلاس I و II حضور یک شکاف اتصالی پپتید منفرد را در این مولکول‌ها، تأیید کرده است (به شکل‌های ۹-۶ و ۱۱-۶ نگاه کنید). از آنجایی که هر فرد فقط تعداد کمی از مولکول‌های MHC مختلف را دارد (۶مولکول کلاس I و ۸ یا کمی بیشتر مولکول کلاس II در افراد هتروزیگوت)، بنابراین جای تعجب نیست اگر هر مولکول MHC منفرد توانایی اتصال به پپتیدهای متعدد را داشته باشد، زیرا این تعداد کم باید قادر باشند پپتیدهای حاصل از تعداد بسیار زیاد آنتی‌ژن‌های پروتئینی که هر فرد احتمالاً با آن‌ها مواجه می‌شود، را عرضه کنند.
- ***پپتیدهایی که به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند دارای ویژگی‌های ساختاری مشترکی هستند که این واکنش را به پیش می‌برند.*** یکی از این ویژگی‌ها اندازه پپتیدهاست، زیرا مولکول‌های MHC کلاس I به پپتیدهایی به طول ۱۱-۸ اسید آمینه و مولکول‌های MHC کلاس II به پپتیدهایی به طول ۳۰-۱۰ اسید آمینه و یا بیشتر متصل می‌شوند. طول مطلوب پپتید جهت جایگیری در شکاف MHC کلاس II، ۱۲ تا ۱۶ اسید آمینه می‌باشد. علاوه بر این، پپتیدهای متصل شونده به یک مولکول MHC خاص شامل اسیدهای آمینه‌ای هستند که واکنش بین پپتید و مولکول MHC مذکور را کامل می‌کنند. برخی واحدهای اسید آمینه که اتصال به مولکول‌های MHC را افزایش می‌دهند بعداً توضیح داده می‌شوند، زمانی که اساس ساختاری واکنش‌های متقابل MHC - پپتید را بحث می‌کنیم. واحدهایی از یک پپتید که توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند مجزا از واحدهایی هستند که به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند.
- ***مولکول‌های MHC محموله پپتیدی خود را در طول بیوسنتز و بهم پیوستن در داخل سلول به دست می‌آورند.*** بنابراین مولکول‌های MHC پپتیدهای مشتق شده از میکروب‌های داخل سلول میزبان را ارائه می‌دهند و به همین دلیل است که سلول‌های T محدود به MHC میکروب‌هایی که سلول را آلوده کرده‌اند و یا به درون آن برده شده‌اند شناسایی می‌کنند. مکانیسم‌ها و اهمیت این فرآیندها بعداً در این فصل بحث می‌شوند.
- ***همراهی پپتیدهای آنتی‌ژنی و مولکول‌های MHC واکنشی اشباع‌پذیر است که بسیار آهسته از بین می‌رود.*** در یک سلول، چاپرون‌ها (نگهبان) و آنزیم‌های متعددی اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC را تسهیل می‌کنند (بعداً توضیح داده می‌شود). پس از تشکیل، بیشتر کمپلکس‌های پپتید و MHC پایدار هستند و کینتیک ثابت تفکیک نشان‌دهنده نیمه عمر طولانی آن است که از چند ساعت تا چندین روز متغیر

است. آهستگی بیش از حد معمول سرعت انفصال پپتیدها از مولکول‌های MHC، باعث می‌شود که بعد از اینکه یک مولکول MHC یک پپتید را به دست آورد، کمپلکس‌های MHC - پپتید به مدت کافی بر سطح سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن دوام داشته باشند تا شانس اینکه سلول‌های T خاص پپتید را پیدا کنند به حداکثر برسد. این سلول T می‌تواند آن را شناسایی کرده و یک پاسخ را آغاز نماید.

- ***تنها تعدادکمی ازکمپلکس‌های پپتید - MHC قادرند لنفوسیت‌های T اختصاصی را فعال کنند.*** به دلیل این که APC ها به طور دائم پپتیدهای مشتق از تمام پروتئین‌هایی که با آنها مواجه شده‌اند را عرضه می‌کنند، تنها بخش بسیار کمی از کمپلکس‌های پپتید - MHC سطح سلول دارای پپتید یکسانی هستند. تخمین زده شده است که تنها حدود ۱۰۰ کمپلکس از پپتید خاص با یک مولکول MHC کلاس II روی سطح یک APC قادر به آغازنمودن پاسخ سلول T اختصاصی می‌شود. این نشان‌دهندهٔ حدود کمتر از ۰/۱ درصد تعداد کل مولکول‌های کلاس II است که احتمال دارد روی سطح APC وجود داشته باشند.
- ***مولکول‌های MHC یک فرد می‌تواند به پپتیدهای بیگانه (به عنوان مثال آنهایی که از پروتئین‌های میکروبی مشتق شده‌اند) و پپتیدهای مشتق شده از پروتئین‌های فرد (آنتی‌ژن‌های خودی) متصل شده و آنها را عرضه کند.*** در حقیقت، اکثر پپتیدهایی که به طور نرمال توسط APCها عرضه می‌شوند از پروتئین‌های خودی مشتق شده‌اند. عدم توانایی مولکول‌های MHC در افتراق بین آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه باعث ایجاد یک سؤال می‌شود. که چرا به صورت طبیعی پاسخ ایمنی در ما، علیه پروتئین‌های خودی ایجاد نمی‌شود. پاسخ این سؤال این است که کمپلکس‌های پپتید خودی - MHC، خودایمنی را القاء نمی‌کنند زیرا سلول‌های T اختصاصی این کمپلکس‌ها کشته شده یا غیرفعال شده‌اند. در حقیقت سلول‌های T دارای پذیرنده، برای آنتی‌ژن‌های خودی می‌بایست پپتیدهای خودی عرضه شده با مولکول‌های MHC خودی را به منظور اینکه حذف شوند و یا بی‌پاسخ شوند شناسایی کنند. این فرآیند تضمین می‌کند که سلول‌های T به طور طبیعی به آنتی‌ژن‌های خودی تحمل داشته باشند (فصل ۱۵).

اساس ساختاری اتصال پپتید به مولکول‌های MHC

اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC یک واکنش غیرکووالان است که توسط بنیان‌های موجود در پپتیدها و شکاف مولکول‌های MHC ایجاد می‌شود. همان طور که بعداً بحث خواهیم کرد، آنتی‌ژن‌های پروتئینی در داخل APCها به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شوند تا پپتیدهایی را ایجاد کنند که به مولکول‌های MHC متصل شده و توسط آنها نمایش داده شوند. این پپتیدها در حالت باز شده (Extended) به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند. زمانی که متصل شدند، پپتیدها و مولکول‌های آب همراه آنها شکاف را پر کرده و تماس‌های بیشتری با بنیان‌های اسید آمینه تشکیل دهنده رشته‌های بتای کف و مارپیچ‌های آلفای دیواره‌های شکاف برقرار می‌کنند (شکل ۱۲-۶).

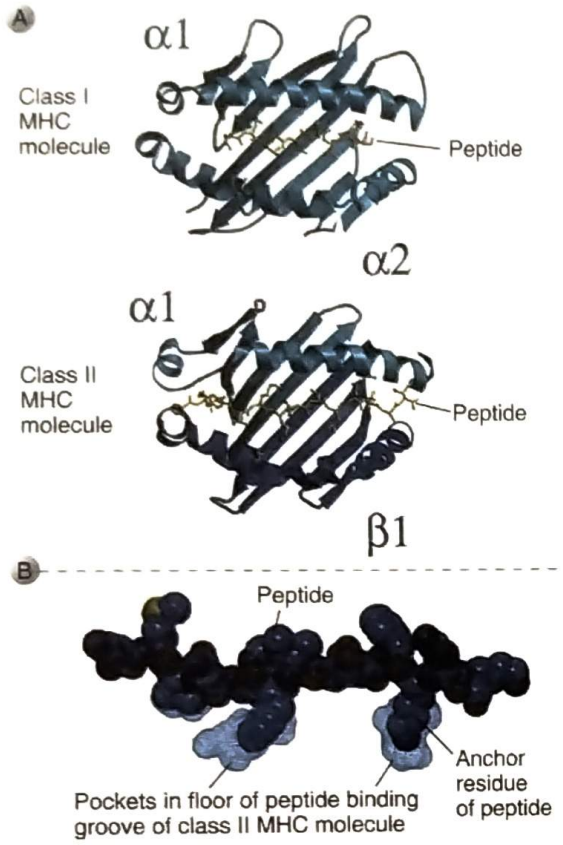
در اغلب مولکول‌های MHC رشته‌های β در کف شکاف شامل فرورفتگی‌هایی (pockets) می‌باشند که زنجیره‌های جانبی بنیان‌های اسید آمینه‌ای پپتیدها به آنها متصل می‌شوند. اغلب مولکول‌های MHC کلاس I یک فرورفتگی هیدروفوبیک دارند که یکی از اسیدهای آمینه هیدروفوبیک والین، ایزولوسین، لوسین یا متیونین موجود در انتهای کربوکسیل پپتید را شناسایی می‌کند. برخی از مولکول‌های کلاس I به پپتیدهایی که دارای اسید آمینه بازی (لیزین یا آرژنین) در انتهای کربوکسی خود هستند تمایل دارند. به علاوه سایر بنیان‌های اسید آمینه‌ای یک پپتید ممکن است دارای زنجیره‌های جانبی باشند که در یک فرورفتگی ویژه به خوبی جا بگیرند و به اسیدهای آمینه مکمل در مولکول‌های MHC از طریق اتصالات الکترواستاتیک (پل‌های نمکی)، پیوندهای هیدروژنی یا اتصالات واندروالس متصل می‌شوند. واحدهایی از پپتید که در درون فرورفتگی‌های MHC جای می‌گیرند، واحدهای قلاب‌شونده (anchor residues) نامیده می‌شوند چرا که بیشترین سهم را در اتصال (یا قلاب شدن -anchoring) پپتید به شکاف مولکول MHC دارند. هر پپتید اتصال‌یابنده به MHC معمولاً شامل تنها یک یا دو

واحد قلاب‌شونده می‌باشند و همین موضوع سبب می‌شود تا سایر واحدهای پپتید که توسط سلول‌های T اختصاصی شناسایی می‌شوند، تغییرات بیشتری داشته باشند. در مورد اتصال برخی پپتیدها به مولکول‌های MHC، مخصوصاً MHC کلاس II، واکنش‌های اختصاصی با نواحی مارپیچ آلفای شکاف MHC توسط پیوندهای هیدروژنی یا واکنش‌های باردار (charge) نیز در اتصال پپتید دخالت دارد. در مولکول‌های MHC کلاس II در مقایسه با MHC کلاس I پپتیدهای طویل‌تری جای می‌گیرند. این پپتیدهای طویل‌تر در هر دو طرف از کف شکاف بیرون می‌آیند.

از آنجایی که بسیاری از واحدهایی که در درون و اطراف شکاف اتصال به پپتید مولکول‌های MHC وجود دارند، پلی‌مورفیک هستند (بدین معنی که در بین آلل‌های مختلف با هم تفاوت دارند)، آلل‌های مختلف تمایل دارند به پپتیدهای متفاوت متصل شوند. این موضوع اساس ساختاری عملکرد ژن‌های MHC به عنوان «ژن‌های پاسخ ایمنی» می‌باشد؛ تنها افرادی می‌توانند به یک پپتید خاص پاسخ دهند که دارای مولکول‌های MHC باشند که قادر به اتصال به آن پپتید بوده و آن را به سلول‌های T عرضه می‌کنند.

پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T، هم پپتید آنتی‌ژنی و هم مولکول‌های MHC را شناسایی می‌کنند. پپتید مسئول ویژگی دقیق در شناسایی آنتی‌ژن و واحدهای MHC محدودیت MHC به سلول T را موجب می‌شوند. یک قسمت از پپتیدهای اتصالی از منطقه باز فوقانی شکاف مولکول MHC بیرون زده می‌شوند و زنجیره‌های جانبی اسیدهای آمینه این قسمت از پپتید توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T اختصاصی شناسایی می‌شوند. همان پذیرنده‌های سلول T، با واحدهای پلی‌مورفیک مارپیچ آلفای خود مولکول MHC، نیز واکنش می‌دهند (به شکل ۱-۶ نگاه کنید). قابل پیش‌بینی است که تغییرات به وجود آمده در پپتید آنتی‌ژنی و شکاف اتصال به پپتید مولکول MHC، عرضه آن پپتید و شناسایی آن را توسط سلول‌های T تغییر می‌دهد.

به دلیل اینکه مولکول‌های MHC تنها به پپتیدهای خطی متصل می‌شوند، اما آنتی‌ژن‌های میکروبی و سایر آنتی‌ژن‌های پروتئینی در اشکال مختلف چین خورده مولکول‌های بزرگی هستند، باید مکانیسمی برای تبدیل این



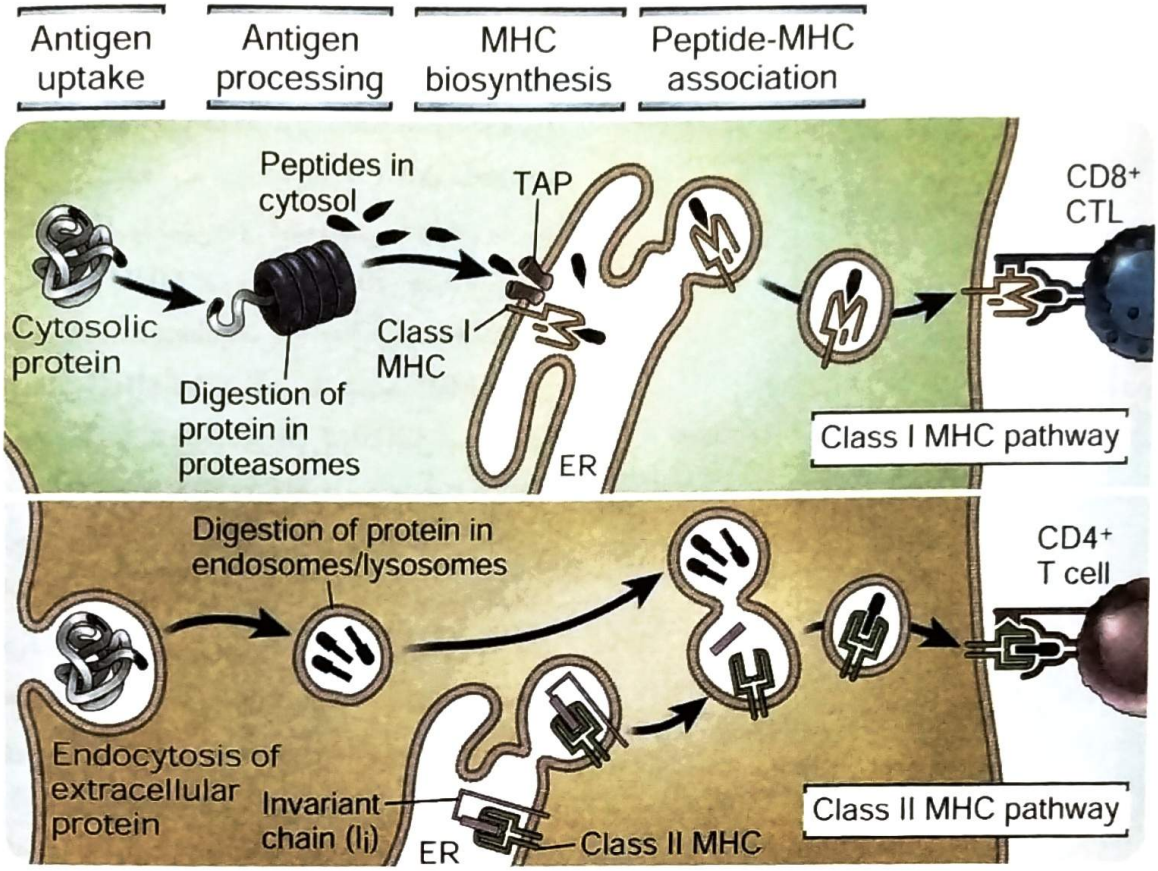
شکل ۱۲-۶. اتصال پپتید به مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی. A. نماهای بالایی ساختمان کریستالی مولکول‌های MHC نشان می‌دهند که چگونه پپتیدها در کف شکاف قرار می‌گیرند. مولکول کلاس I نشان داده شده HLA-A2 و مولکول کلاس II نشان داده شده HLA-DR1 می‌باشد. شکاف مولکول کلاس I بسته می‌باشد، در حالی که شکاف مولکول کلاس II باز است. به همین علت مولکول‌های کلاس II نسبت به مولکول‌های کلاس I پپتیدهای بلندتری را در خود جای می‌دهند. **B.** نمای جانبی برشی از پپتید متصل شده به مولکول MHC کلاس II نشان می‌دهد که چگونه واحدهای قلاب‌شونده، پپتید را در فرورفتگی‌های شکاف مولکول MHC نگه می‌دارند.

HLA: Human leukocyte antigen

پروتئین‌ها به پپتیدهایی که قادرند به مولکول‌های MHC متصل شوند وجود داشته باشد. این مکانیسم **پردازش آنتی‌ژن (antigen processing)** نامیده می‌شود و در ادامه فصل بحث خواهد شد.

پردازش آنتی‌ژن‌های پروتئینی

مسیرهای پردازش آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌های پروتئینی مشتق



شکل ۱۳-۶. مسیرهای پردازش آنتی‌ژن و عرضه آن. در مسیر MHC کلاس I (قسمت بالا) آنتی‌ژن‌های پروتئینی در سیتوزول به وسیله پروتئازوم‌ها پردازش می‌شوند و پپتیدها به درون شبکه اندوپلاسمیک (ER) منتقل شده و در آنجا به مولکول‌های MHC کلاس I اتصال می‌یابند. در مسیر MHC کلاس II (قسمت پایین) آنتی‌ژن‌های پروتئینی که در لیزوزوم تجزیه شده‌اند به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند. جزئیات این مسیرهای پردازش در شکل ۱۴-۶ و ۱۵-۶ نشان داده شده است.

CTL: cytotoxic T lymphocytes, ER: endoplasmic reticulum, TAP: transpotte-associated with antigen processing.

از فضاهای خارج سلولی یا سیتوزول را به پپتیدهایی تبدیل می‌نمایند و این پپتیدها را همراه با مولکول‌های MHC برای عرضه به لنفوسیت‌های T بارز می‌کنند (شکل ۱۳-۶). مکانیسم‌های پردازش آنتی‌ژن طوری تکامل یافته‌اند که پپتیدهایی را با خصوصیات ساختاری مورد نیاز برای همراهی با مولکول‌های MHC تولید کنند و این پپتیدها را در همان جایگاه سلولی قرار دهند که مولکول‌های MHC تازه سنتز شده با شکاف اتصال به پپتید در دسترس، قرار دارند. اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC قبل از بروز آنها در سطح سلول اتفاق می‌افتد و یک جزء ضروری بیوسنتز و به هم پیوستن اجزای مولکول‌های MHC است. در واقع همان طور که قبلاً گفته شد، همراهی پپتید برای به هم پیوستن اجزاء و بروز سطحی مولکول‌های MHC کلاس I و II پایدار ضروری است.

پروتئین‌هایی که در سیتوزول وجود دارند به وسیلهٔ پروتئازوم شکسته می‌شوند تا پپتیدهایی تولید شوند که توسط مولکول‌های MHC کلاس I عرضه شوند، در حالی که پروتئین‌هایی که از محیط خارج سلولی به داخل وزیکول‌های APC‌ها وارد شده‌اند درون لیزوزوم‌ها (یا اندوزوم انتهایی - late -) شکسته می‌شوند تا پپتیدهایی تولید شوند که توسط مولکول‌های MHC کلاس II عرضه شوند (شکل ۱۳-۶ و جدول ۴-۶). در فرآیند عرضه متقاطع که پیش از این شرح داده شد، آنتی‌ژن‌ها به دورن وزیکول‌ها فرو برده شده و سپس به درون سیتوزول منتقل می‌شوند که در آنجا برای ارائه توسط ملکول‌های MHC کلاس I پردازش می‌شوند. بنابراین، محل

تجزیه پروتئین (proteolysis) عامل مهمی است که تعیین می‌کند پپتیدهای تولید شده به کدام مولکول MHC، کلاس I یا کلاس II، متصل خواهند شد. همان‌طور که پیش از این بحث شد، عملکرد CTLهای $CD8^+$ کشتن سلول‌های تولید کننده آنتی‌ژن‌های بیگانه در سیتوزول، و عملکرد سلول‌های $T\ CD4^+$ فعال کردن ماکروفاژها و سلول‌های B می‌باشد که میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی را بلعیده‌اند. مسیرهای پردازش آنتی‌ژن در تعیین نوع سلول‌های T که انواع میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی را شناسایی می‌کنند و به آنها پاسخ می‌دهند نقش مهمی دارد. ما ابتدا این دو مسیر پردازش آنتی‌ژن را شرح داده و سپس به اهمیت عملکردی آنها خواهیم پرداخت.

مسیر MHC کلاس I برای پردازش و عرضه پروتئین‌های سیتوزولی

توالی وقایع عرضه آنتی‌ژن توسط مولکول‌های MHC کلاس I در شکل ۱۴-۶ نشان داده شده است، و مراحل جداگانه آن بعداً توضیح داده می‌شود.

منابع آنتی‌ژن‌های پروتئینی تجزیه شده در پروتئازوم

پروتئین‌های میکروبی موجود در سیتوزول که متحمل تخریب پروتئازومی قرار می‌گیرند، از میکروب‌هایی مشتق می‌شوند که یا آنتی‌ژن‌هایی در سیتوزول سلول‌ها تولید می‌کنند یا آنتی‌ژن‌های آنها به سیتوزول منتقل می‌شوند. همین اصول نیز در رابطه با آنتی‌ژن‌های توموری صدق می‌کند. این آنتی‌ژن‌های سیتوزولی از تعدادی از منابع منشأ می‌گیرند.

- تمام ویروس‌ها در سلول‌های آلوده همانندسازی کرده و بقا می‌یابند و بنابراین پروتئین‌هایی را در سیتوپلاسم سلول آلوده تولید می‌کنند. اینها رایج‌ترین نوع پروتئین‌های میکروبی هستند که توسط پروتئازوم پردازش شده و به مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌شوند. سپس کمپلکس MHC- پپتید توسط CTLهای تمایز یافته و عملکردی شناخته شده و سلول‌های آلوده کشته می‌شوند.
- برخی از باکتری‌ها به درون فاگوزوم‌ها فرو برده می‌شوند اما قادرند به غشاهای فاگوزومی آسیب زده و منافذی را ایجاد کنند که از طریق آنها میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های آنها وارد سیتوزول شوند. برای مثال، سویه‌های بیماریزای *لیستریا مونوسایتوژنز* پروتئینی به نام لیستریولیزین تولید می‌کنند که باکتری‌ها را قادر به فرار از وزیکول‌ها به سیتوزول می‌نماید (این فرار، مکانیسمی است که در باکتری به منظور مقاومت در مقابل کشته‌شدن توسط مکانیسم‌های میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها که اغلب در فاگولیزوزم‌ها تجمع دارند، تکامل یافته است). زمانی که آنتی‌ژن‌های میکروب‌های فاگوسیتوز شده در سیتوزول قرار دارند، مانند سایر آنتی‌ژن‌های سیتوزولی در پروتئازوم پردازش می‌شوند.
- برخی از باکتری‌ها دارای سیستم ترشحی تیپ III هستند که از طریق آن پروتئین‌های باکتریایی را به درون سیتوزول وارد می‌کنند. آنتی‌ژن‌های متعددی از جمله یرسینیا پستیس، سالمونلا تیفی، شیگلا دیسنتری، ویبریوکلرا و گونه‌های کلامیدیا پروتئین‌های پیام‌رسانی را به منظور دستکاری عملکرد میزبان و مصونیت به نفع پاتوژن به درون سیتوزول میزبان تزریق می‌کنند. این روند مکانیسم اصلی بیماری‌زایی (virulance) باکتریایی است.
- در تومورها محصولات ژن‌های جهش یافته آنتی‌ژن‌هایی را در سیتوزول سلول توموری تولید می‌کنند. همانند سلول‌های آلوده به ویروس، عرضه این آنتی‌ژن‌های توموری توسط ملکول‌های MHC کلاس I CTLهای تمایز یافته را قادر می‌سازد تا سلول توموری را بکشند.
- آغاز پاسخ‌های ایمنی بر علیه ویروس‌ها و تومورها نیازمند به دام‌انداختن آنتی‌ژن توسط DCها و انتقال DCهای حامل آنتی‌ژن به اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌باشد که در این اندام‌ها آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر عرضه می‌شوند. با این حال بیشتر ویروس‌ها سلول‌های دیگری را غیر از DCها آلوده می‌کنند و آنتی‌ژن‌های توموری در سلول‌های توموری تولید می‌شوند نه در DCها. فرآیندی که از طریق آن آنتی‌ژن‌های سلول‌های دیگر (سلول‌های آلوده به ویروس یا توموری) توسط DCها عرضه می‌شون، که

جدول ۴-۶. مقایسه ویژگی‌های پردازش و عرضه آنتی‌ژن در مسیرهای کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) کلاس I و کلاس II

ویژگی	مسیر MHC کلاس II	مسیر MHC کلاس I
ترکیب کمپلکس پایدار پپتید - MHC	زنجیره‌های پلی‌مورفیک α و β پپتید 	زنجیرهٔ پلی‌مورفیک α، β_2 - میکروگلبولین، پپتید 
انواع APCها	سلول‌های دندریتیک، فاگوسیتهای تک‌هسته‌ای، لنفوسیتهای B؛ سلولهای اندوتلیال، اپی‌تلیوم تیموس	تمام سلول‌های هسته‌دار
سلول‌های T پاسخ‌دهنده	سلول‌های $CD4^+$ T	سلول‌های $CD8^+$ T
محل تخریب آنتی‌ژن	اندوزوم نهایی و لیزوزوم‌ها	پروتئازوم
منبع آنتی‌ژنهای پروتئینی	پروتئینهای اندوزومی/ لیزوزومی (به طور عمده از محیط خارج سلولی به درون سلول فرو برده شده‌اند)	پروتئینهای سیتوزولی (به طور عمده در درون سلول ساخته می‌شوند؛ ممکن است از فاگوزوم‌ها وارد سیتوزول شوند)؛ همچنین پروتئین‌های هسته‌ای و غشایی
آنزیم‌های مسئول در تجزیه پروتئین	پروتئازهای اندوزومی و لیزوزومی (نظیر کاتپسین‌ها)	زیرواحدهای β_1، β_2 و β_5 پروتئازوم‌ها
ناحیهٔ اتصال پپتید به MHC	اندوزوم نهایی/ لیزوزوم‌ها	شبکهٔ اندوپلاسمیک
مولکول‌های درگیر در انتقال پپتیدها و اتصال آنها به مولکول‌های MHC	زنجیرهٔ ثابت، DM	TAP، تاپاسین

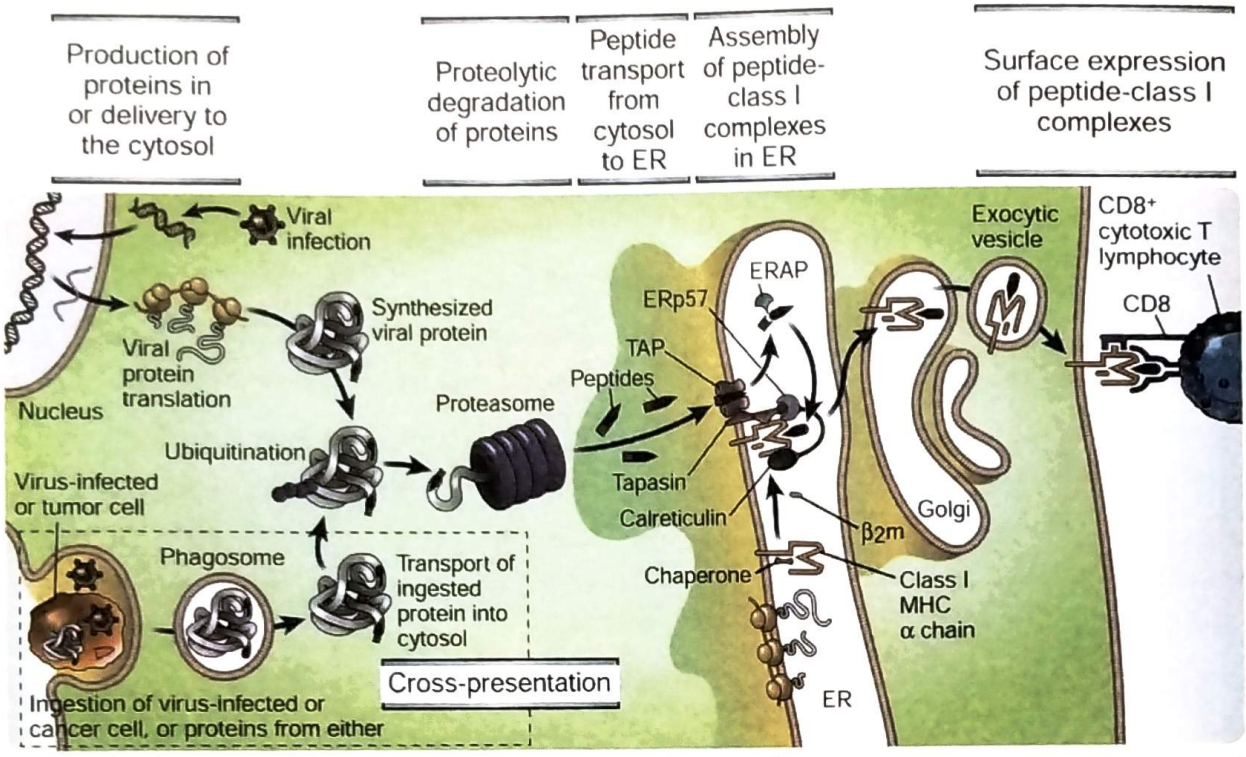
APC: سلول ارائه‌دهندهٔ آنتی‌ژن؛ CIIV: وزیکول کلاس دو؛ ER: شبکه آندوپلاسمیک؛ MHC: مجموعهٔ اصلی سازگاری بافتی اصلی؛ MIIC: محفظه MHC کلاس دو؛ TAP: انتقال‌دهندهٔ همراه با پردازش آنتی‌ژن.

عرضه متقاطع (یا حساس‌سازی متقاطع [cross-priming]) نامیده می‌شود و نشان می‌دهد یک نوع سلول (سلول DC) می‌تواند آنتی‌ژن‌هایی از سلول‌های دیگر (سلول آلوده به ویروس یا تومور) را عرضه کند و سلول‌های T اختصاصی این آنتی‌ژن‌ها را حساس یا فعال کند. در این فرآیند، DCهای معمولی نوع ۱ (cDC1) تخصص یافته و سایر APCها سلول‌های آلوده یا توموری یا آنتی‌ژن‌های آنها را به درون وزیکول‌هایی به دام می‌اندازند. وزیکول‌های با شبکه اندوپلاسمی (ER) ادغام می‌شوند و به وسیله مکانیسم‌هایی که هنوز ناشناخته هستند، پروتئین‌ها از وزیکول‌ها به درون سیتوزول منتقل می‌شوند.

علاوه بر این آنتی‌ژن‌های میکروبی، پروتئین‌های تولید شده در شبکه اندوپلاسمی که به طور نامناسب تا می‌خورند و یا به درستی در این قسمت بهم‌پیوسته نمی‌شوند، به بیرون از شبکه اندوپلاسمی منتقل شده و در پروتئازوم تجزیه می‌شوند. برخی از پروتئین‌های هسته‌ای نیز در پروتئازوم‌ها تجزیه می‌شوند. این نوع از پروتئین‌ها اغلب در سلول‌های آسیب دیده و تومورها یافت می‌شوند و ممکن است در پاسخ‌های سلول T علیه این سلول‌ها شرکت نمایند.

هضم پروتئین‌ها در پروتئازوم

تخریب پروتئین‌های سیتوزولی در پروتئازوم منجر به تولید پپتیدهایی می‌شود که قادر هستند به مولکول‌های



شکل ۱۴–۶. مسیر MHC کلاس I عرضه آنتی‌ژن. مراحل پردازش پروتئین‌های سیتوزولی در متن توضیح داده شده است. پروتئین‌ها ممکن است در داخل سیتوزول سلول آلوده (یا سلول توموری، نشان داده نشده) تولید شوند. سایر پروتئین‌هایی که به درون وزیکول‌ها فرو برده شده‌اند می‌توانند به درون سیتوزول منتقل شده و همانند پروتئین‌های سیتوزولی پردازش شوند، که تحت عنوان عرضه متقاطع شناخته می‌شود. ERAP: پپتیداز همراه رتیکولوم اندوپلاسمیک؛ ER: شبکه اندوپلاسمیک؛ β_2m: بتا – دو میکروگلبولین؛ TAP: انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن؛ Ub: یوبی‌کوئیتین.

***MHC* کلاس *I* متصل شوند.** پروتئازوم یک کمپلکس آنزیمی چندپروتئینی بزرگ با فعالیت پروتئولیتیک بسیار وسیع است که در سیتوپلاسم و هسته بیشتر سلول‌ها یافت می‌شود. پروتئازوم به شکل استوانه‌ای متشکل از دو حلقه فشرده داخلی β و دو حلقهٔ خارجی α است که هر حلقه از ۷ زیر واحد همراه با یک ساختار کلاه مانند در انتهای هر کدام از سیلندرها (استوانه) تشکیل شده است. پروتئین‌های حلقهٔ α خارجی ساختاری بوده و فعالیت پروتئولیتیک ندارند، در حلقه‌های β داخلی، سه تا از ۷ زیرواحد (β_1 β_2 و β_5) محل‌های کاتالیتیک پروتئولیز هستند.

پروتئازوم‌ها با تجزیه بسیاری از پروتئین‌های آسیب دیده یا بد تاخورده نوعی عمل مراقبت (house keeping) اصلی را در سلول انجام می‌دهد. معمولاً سنتز پروتئین با سرعت بالایی انجام می‌شود، در هر ثانیه حدود ۶ تا ۸ اسید آمینه به زنجیره‌های پلی‌پپتیدی در حال ساخت اضافه می‌شود. این فرآیند مستعد اشتباه است و تخمین زده می‌شود که حدود ۲۰ درصد پروتئین‌های تازه تولید شده بد تاخورده هستند. این پلی‌پپتیدهای تازه سنتز شده اما ناقص، همچنین پروتئین‌های آسیب دیده به وسیله استرس، اهداف تجزیه پروتئازومی توسط اتصال کوالان چندین کپی از پلی‌پپتیدهای کوچک به نام یوبی‌کوئیتین (ubiquitin) هستند. پروتئین‌های دارای چهار یا تعداد بیشتری زنجیره‌های یوبی‌کوئیتین، توسط کلاهک پروتئازومی (proteasomal cap) شناسایی می‌شوند، تا خوردگی آنها باز شده و یوبی‌کوئیتین جدا می‌گردد و پروتئین‌ها "به ردیف" از بین پروتئازوم عبور کرده و به پپتیدها تجزیه می‌شوند. پروتئازوم ویژگی وسیعی برای سوبستراها دارد و می‌تواند طیف وسیعی از پپتیدها را از پروتئین‌های سیتوزولی ایجاد نماید (اما اغلب پروتئین‌ها را کاملاً به یک اسید آمینه تبدیل نمی‌کند).

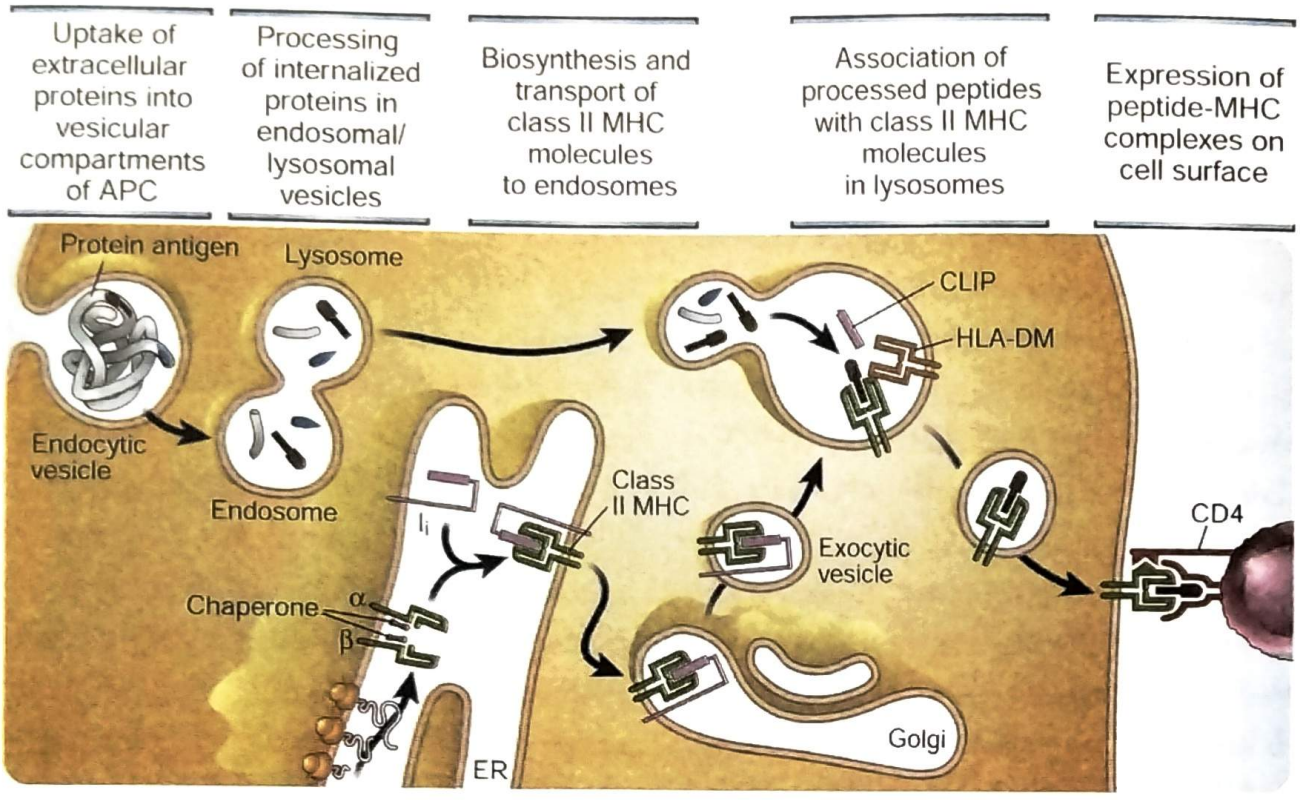
ساختار پروتئازوم‌ها بر روی پپتیدهایی که تولید می‌شوند تأثیر می‌گذارد. پروتئازوم‌ها اندامک‌هایی هستند که عملکرد سلولی آنها به منظور عرضه آنتی‌ژن سازگار شده است. دو نوع پروتئازوم با اعمال تخصصی در سیستم ایمنی وجود دارند. ایمونوپروتئازوم‌ها (Immunoproteasomes) در سلول‌های ایمنی مانند DCها و سایر APCها حضور دارد. این پروتئازوم‌ها دارای ۳ زیرواحد کاتالیتیک منحصر به فرد به نام‌های β1i، β2i و β5i در حلقه β هستند. تولید این زیرواحدها باعث تغییر در ویژگی پروتئازوم برای سوبستراها می‌شود، به طوری که پپتیدهای تولید شده در انتهای کربوکسیل خود دارای اسیدهای آمینه آب‌گریز مانند لوسین، والین، ایزولوسین و متیونین یا بنیان‌های بازی مانند لیزین و آرژینین می‌شوند. این نوع از انتهاهای کربوکسیل در پپتیدهایی معمول می‌باشد که با میل اتصالی بالا به مولکول‌های کلاس I متصل می‌شوند. بنابراین، ایمونوپروتئازوم‌ها نقش مهمی را در تولید پپتیدهایی از پروتئین‌های بیگانه دارند که منجر به تحریک سلول‌های $T\ CD8^+$ می‌شوند. نوع دوم پروتئازوم به دلیل اینکه در سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی وجود دارد، تیموپروتئازوم (thymoproteasome) نامیده می‌شود. این پروتئازوم از یک زیرواحد منحصر به فرد به نام β5t تشکیل شده است که توانایی تولید پپتیدهایی را فراهم می‌کند که به طور ضعیفی به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. همان‌طور که در فصل ۸ خواهیم دید، این پپتیدها در تیموس از پروتئین‌های خودی مشتق می‌شوند و شناسایی آنها با میل اتصالی پایین برای روند گزینش مثبت دارای اهمیت است چرا که منجر به حفظ سلول‌های T در حال بلوغی می‌شود که به طور قوی آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی می‌کنند. در فقدان واحد β5t (مثلاً در موش‌هایی که ژن آن حذف شده است)، سلول‌های $T\ CD8^+$ نمی‌توانند بالغ شوند. به طور قابل پیش‌بینی، سلول‌های $T\ CD4^+$ تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند، چرا که همان‌طور که بعداً شرح داده خواهد شد، پپتیدهایی که توسط سلول‌های $T\ CD4^+$ شناسایی می‌شوند، در پروتئازوم تولید نمی‌شوند.

انتقال پپتیدها از سیتوزول به شبکه اندوپلاسمیک (ER)

پپتیدهای تولید شده توسط پروتئازوم در سیتوزول به وسیلهٔ یک انتقال دهنده اختصاصی به ER منتقل می‌شوند که در آنجا مولکول‌های MHC کلاس I تازه سنتز شده جهت اتصال در دسترس پپتیدها قرار دارند. این انتقال توسط یک پروتئین دایمر قرار گرفته در غشاء ER به نام **انتقال دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن (Transporter associated with antigen processing, TAP)** انجام می‌شود که یک عضو از پروتئین‌های خانوادهٔ ترانسپورتر ABC است که توسط انتقال وابسته به آدنوزین تری‌فسفات (ATP)، ترکیبات با وزن مولکولی پائین را از بین غشاء سلولی عبور می‌دهد. گرچه هترودایمر TAP ویژگی وسیعی دارد اما به طور مطلوب، پپتیدهای به طول ۸ تا ۱۶ اسید آمینه با انتهای کربوکسی بازی یا هیدروفوبیک را انتقال می‌دهد. همانطور که قبلاً گفته شده اینها ویژگی‌های پپتیدهایی هستند که در پروتئازوم تولید می‌شوند و قادر هستند به مولکول‌های MHC کلاس I متصل شوند.

بهم پیوستن کمپلکس‌های MHC کلاس I و پپتید در شبکه اندوپلاسمیک

پپتیدهایی که به ER منتقل می‌شوند، به مولکول‌های تازه سنتز شده MHC کلاس I چسبیده به دایمر TAP از طریق تاپاسین متصل می‌شوند. در قسمت درونی غشاء ER، پروتئین TAP به پروتئینی به نام تاپاسین (tapasin) متصل است، که آن نیز دارای میل ترکیبی برای مولکول‌های MHC کلاس I خالی تازه سنتز شده است. تاپاسین بخشی از کمپلکس بارگذاری کننده پپتید (peptide loading) است. پروتئین‌های دیگر این کمپلکس شامل یک تیول اکسیدوردوکتاز به نام ERP57 که پیوندهای دی‌سولفید را در پروتئین‌ها شکسته و دوباره می‌سازد و همچنین یک چاپرون لمینال ER به نام کالرتیکولین (Calreticulin) می‌باشد. در این کمپلکس، تاپاسین یک هترودایمر پایدار با پیوند دی‌سولفید با ERP57 تشکیل داده و انتقال دهنده TAP را در مجاورت ملکول‌های MHC کلاس I می‌آورد که منتظر رسیدن پپتیدهاست. سنتز و به هم پیوستن اجزای مولکول‌های کلاس I، یک روند چند مرحله‌ای است که اتصال پپتید در آن نقش کلیدی دارد. زنجیره‌های α و β دو میکروگلبولین کلاس I در ER سنتز می‌شوند. تاخوردگی



شکل ۱۵-۶. مسیر MHC کلاس II عرضه آنتی‌ژن. مراحل پردازش آنتی‌ژن‌های خارج سلولی در متن توضیح داده شده است. CLIP: پپتید زنجیره ثابت همراه کلاس II؛ ER: شبکه اندوپلاسمیک؛ I_i: زنجیره ثابت؛ HLA: آنتی‌ژن لکوسیتی انسان.

مناسب زنجیره‌های α تازه سنتز شده (nascent) به وسیلهٔ پروتئین‌های نگهبان (chaperone) مختلف همچون چپرون غشایی کالنکسین انجام می‌شود. در ER، دایمرهای کلاس I «خالی» (empty) تازه سنتز شده به کمپلکس بارگذاری کننده پپتید متصل باقی می‌مانند. پپتیدهایی که از طریق TAP وارد ER می‌شوند و پپتیدهای تولید شده در ER، مانند پپتیدهای سیگنال از پروتئین‌های غشایی یا ترشحی، اغلب توسط آمینوپپتیداز موجود در ER (ERAP) به اندازهٔ مناسب جهت اتصال به MHC تبدیل می‌شوند. سپس پپتید قادر خواهد بود به شکاف مولکول MHC کلاس I کنار خود متصل شود. کمپلکس بارگذاری کننده پپتید نه تنها پپتیدها را به ملکول‌های تازه سنتز شده MHC کلاس I تحویل می‌دهد، بلکه ترجیحاً پپتیدهایی را که با بیشترین میل اتصالی به ملکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند را نسبت به پپتیدهای متصل شونده با میل اتصالی پایین انتخاب می‌کند. زمانی که مولکول‌های MHC کلاس I با پپتیدها بارگیری می‌شوند دیگر تمایلی به تاپاسین ندارند. بنابراین ملکول‌های MHC کلاس I بارگیری شده با پپتید از تاپاسین جدا شده و قادر هستند که از ER خارج شده و به سطح سلول منتقل گردند. در غیاب پپتیدهای متصل شده بسیاری از دایمرهای زنجیره α - بتا دو میکروگلبولین تازه ساخته شده ناپایدار بوده و نمی‌توانند به صورت مؤثر از ER به کمپلکس گلژی منتقل شوند. این کمپلکس‌های MHC کلاس I خالی بد تاخورده به سیتوزول منتقل شده و با هضم پروتئازومی حذف می‌گردند. این فرآیند تحت عنوان تجزیه به واسطهٔ ER نامیده می‌شود، البته تجزیه واقعی در پروتئازوم‌ها در سیتوزول صورت می‌گیرد.

پپتیدهای منتقل شده به درون ER به دو دلیل ترجیحاً به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند ولی نه کلاس II. اول، مولکول‌های کلاس I تازه سنتز شده به قسمت لومینال کمپلکس بارگذاری کننده پپتید متصل شده و به سرعت به پپتیدهایی که توسط TAP به داخل ER

منتقل می‌شوند متصل می‌گردند. دوم، همانطور که بعداً بحث می‌شود، شکاف‌های اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس II تازه ساخته شده به وسیلهٔ پروتئینی به نام زنجیره ثابت (Invariant chain) مسدود شده‌اند.

بروز سطحی کمپلکس‌های پپتید – MHC کلاس I

مولکول‌های MHC کلاس I متصل به پپتیدها از لحاظ ساختاری پایدار می‌باشند و در سطح سلول بروز می‌کنند. کمپلکس‌های پپتید – MHC کلاس I پایدار که در ER تولید شده‌اند، به وسیله چاپرون‌ها هدایت می‌شوند تا از درون کمپلکس گلژی حرکت کرده و به وسیلهٔ وزیکول‌های برون‌بر (exocytic) به سطح سلول انتقال داده شوند. زمانی که کمپلکس‌های پپتید – کلاس I در سطح سلول بروز کردند، ممکن است به وسیلهٔ سلول‌های $T CD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژن پپتیدی شناسایی شوند که CD8 به عنوان کمک پذیرنده نقش ضروری در اتصال به ناحیهٔ غیرپلی‌مورفیک مولکول کلاس I بازی می‌کند. ویروس‌ها و تومورهای متعددی با بکاربردن مکانیسم‌های مختلف با بهم پیوستن MHC کلاس I و حمل پپتید توسط آن مداخله می‌نمایند که تأییدی بر اهمیت این مسیر در ایمنی ضدویروسی و ضد توموری می‌باشد (فصل‌های ۱۶ و ۱۸ را ببینید).

مسیر MHC کلاس II برای عرضه پروتئین‌های تجزیه شده در وزیکول‌های اسیدی

تولید پپتیدهای متصل به MHC کلاس II از آنتی‌ژن‌های اندوسیتوز شده شامل هضم پروتئولیتیک پروتئین‌های وارد شده به اندوزوم‌های انتهایی (late) و لیزوزوم‌ها و اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC کلاس II در این ساختارهای وزیکولی اسیدی است. توالی این وقایع در شکل ۱۵-۶ نشان داده شده است و مراحل مجزا بعداً شرح داده می‌شود.

فروبردن آنتی‌ژن‌های پروتئینی به درون وزیکول‌ها

اکثر پپتیدهای همراه با MHC کلاس II از آنتی‌ژن‌های پروتئینی مشتق می‌شوند که به درون اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌های APC فرو برده شده و هضم شده‌اند. پروتئین‌هایی که به درون وزیکول‌ها فرو برده شده‌اند اغلب شامل پروتئین‌های خارج سلولی برداشت شده با اندوسیتوز، پینوسیتوز، یا فاگوسیتوز می‌باشند، اما همچنین شامل پروتئین‌های سطحی سلول که اندوسیتوز شده و تجزیه شده‌اند و پروتئین‌های داخل سلولی که ممکن است با غشاء پوشیده شده باشند، وزیکولی یا سیتوزولی، نیز باشند که این پروتئین‌ها به طور معمول در طول فرآیند اتوفاژی در اتوفاگوزوم‌ها وارد می‌شوند.

APC‌های مختلف می‌توانند به طرق مختلف و با کارایی و ویژگی‌های متفاوت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شوند.

- سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها دارای پذیرنده‌های سطحی مختلفی، مانند لکتین‌ها هستند، که ساختمانهای مشترک بین بسیاری از میکروبها را شناسایی می‌کنند (به فصل ۴ مراجعه کنید). این APCها از پذیرنده‌ها استفاده کرده و به طور مؤثری به میکروبها متصل شده و آنها را به درون خود فرو می‌برند.
- ماکروفاژها نیز پذیرنده برای نواحی Fc آنتی‌بادی‌ها و پروتئین C3b کمپلمان عرضه می‌کنند که به آنتی‌ژن‌هایی که توسط آنتی‌بادی‌ها یا پروتئین‌های کمپلمان اپسونیزه شده‌اند متصل شده و درون‌بری آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند.
- نمونهٔ دیگر از پذیرنده‌های اختصاصی بر روی APCها، ایمونوگلبولین سطحی بر روی سلول‌های B است که به علت میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن‌ها، به طور مؤثری پروتئین‌هایی را که در غلظت‌های بسیار کم در مایعات خارج سلولی وجود دارند، به درون خود فرو می‌برند (به فصل ۱۲ مراجعه کنید).

پس از اینکه آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شده به داخل فرو برده شدند، در وزیکول‌های داخل سلولی متصل به غشاء به نام اندوزوم (endosome) مستقر می‌گردند. مسیر اندوزومی حمل پروتئین داخل سلولی به لیزوزوم می‌پیوندد، که وزیکولی متراکم‌تر و متصل به غشاء و حاوی آنزیم می‌باشد. میکروب‌های ذره‌ای به درون وزیکول‌هایی موسوم به فاگوزوم (phagosome) فرو برده می‌شوند که با لیزوزوم

ادغام شده و وزیکول‌هایی به نام فاگولیزوزوم (phagolysosome) یا لیزوزوم ثانویه را ایجاد می‌کنند. برخی از میکروب‌ها مانند مایکوباکتریوم و *لیشمانیا* می‌توانند در درون فاگوزوم و یا اندوزوم باقی مانده و حتی تکثیر پیدا کنند و به این ترتیب یک منبع مداوم از آنتی‌ژن‌ها در ساختارهای وزیکولی ایجاد می‌نمایند.

پروتئین‌های دیگری علاوه بر آنهایی که از محیط خارج سلولی بلع شده‌اند می‌توانند وارد مسیر MHC کلاس II شوند.

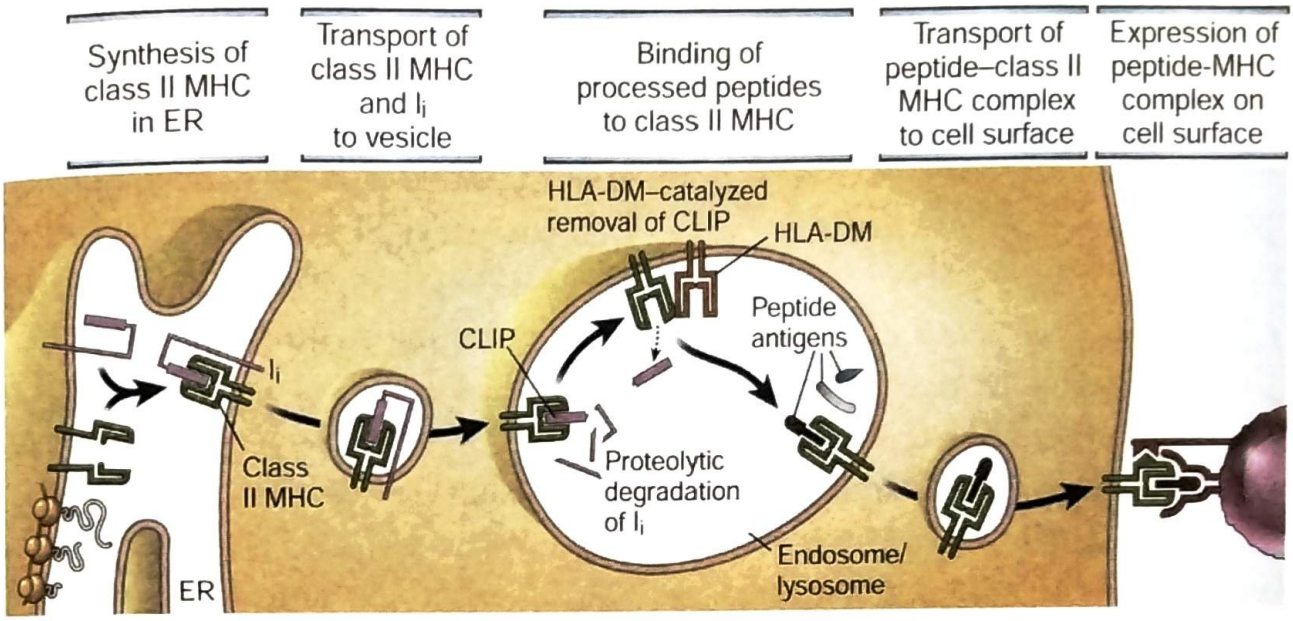
- برخی از پروتئین‌های ترشحی نیز ممکن است وارد وزیکول‌های مشابه MHC کلاس II شوند و به جای ترشح، پردازش گردند.
- پروتئین‌های سیتوپلاسمی و غشایی ممکن است به وسیلهٔ مولکول‌های MHC کلاس II پردازش و عرضه شوند. در برخی از موارد، این روند ناشی از هضم آنزیمی محتویات سیتوپلاسمی به نام خودخواری **(autophagy)** می‌باشد. در این مسیر پروتئین‌های سیتوپلاسمی در درون وزیکول‌های متصل به غشاء به نام اتوفاگوزوم (autophagosome) محصور می‌شوند، که این وزیکول‌ها با لیزوزم آمیخته شده و سبب تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های سیتوپلاسمی می‌گردند. پپتیدهای تولید شده در این مسیر همانند پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های بلعیده شده و هضم شده به سمت ساختمان وزیکولی حرکت می‌کنند. اتوفاژی اصولاً مکانیسمی برای هضم پروتئین‌های سلولی و بازیافت محصولات آنها به عنوان منبع غذایی در زمان استرس است. همچنین در نابودکردن میکرب‌های داخل سلولی که در وزیکول‌ها محصور شده و به لیزوزوم‌ها منتقل شده‌اند مشارکت می‌نماید.
- برخی از پپتیدهای همراه MHC کلاس II از پروتئین‌های غشایی مشتق شده‌اند که ممکن است به داخل مسیر پروتئین‌های خارج سلولی اندوسیتوز شده وارد شده و بازیافت شده باشند. بنابراین حتی ویروس‌هایی که در داخل سیتوپلاسم سلول‌های آلوده تکثیر می‌شوند می‌توانند پروتئین‌هایی تولید کنند که به پپتیدهایی تجزیه می‌شوند که وارد مسیر عرضه آنتی‌ژن MHC کلاس II می‌گردند. این فرآیند ممکن است مکانیسمی برای فعال‌شدن سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ اختصاصی آنتی‌ژن ویروس باشد.

هضم پروتئولیتیک آنتی‌ژن‌ها در وزیکول‌های اسیدی

پروتئین‌های بلعیده شده در اندوزوم‌های انتهایی و لیزوزوم‌ها از طریق آنزیماتیک تجزیه شده و پپتیدهایی تولید می‌کنند که قادرند به شکافهای اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس II متصل شوند. تجزیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی در وزیکول‌ها با واسطهٔ پروتئازهایی می‌باشد که pH مطلوب آنها اسیدی است. فراوانترین پروتئازهای اندوزوم‌های انتهایی را کاتپسین‌ها تشکیل می‌دهند که پروتئازهای تیول و آسپارتیل با ویژگی‌های وسیع سوبسترایی می‌باشند. چندین کاتپسین نقش مهمی را در تولید پپتید برای مسیر کلاس II ایفا می‌کنند. پروتئین‌هایی که به طور نسبی شکسته یا تجزیه شده‌اند به شکاف مولکول‌های MHC کلاس II با انتهای باز متصل می‌شوند و به شیوه آنزیمی بریده می‌شوند تا به سایز نهایی برسند.

بیوسنتز و انتقال مولکول‌های MHC کلاس II به اندوزوم‌ها

مولکول‌های MHC کلاس II در ER ساخته می‌شوند و به همراه پروتئینی به نام زنجیره ثابت (invariant chain [Ii]) که شکاف اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس II تازه سنتز شده را اشغال می‌کند، به اندوزوم‌ها منتقل می‌شوند (شکل ۱۶-۶). زنجیره‌های α و β مولکول‌های MHC کلاس II به طور هماهنگ در ER ساخته شده و به یکدیگر می‌پیوندند. تاخوردگی و به هم پیوستن مولکول‌های MHC کلاس II به کمک مولکول‌های نگهبان (chaperones) مقیم در ER مانند کالنکسین (calnexin) انجام می‌شود. زنجیره ثابت (I_i) invariant chain با دایمرهای MHC کلاس II در ER همراه می‌شود و مولکول‌های کلاس II تازه تشکیل شده را از بخش ترانس‌گلژی (trans-Golgi) به سمت اندوزوم‌های انتهایی و لیزوزوم‌هایی که در آنجا پروتئین‌های بلعیده شده بر اثر تجزیه پروتئولیتیک به پپتید تبدیل می‌شوند، هدایت



شکل ۱۶-۶. اعمال زنجیره‌های ثابت همراه با MHC کلاس II و HLA-DM. مولکول‌های کلاس II متصل به زنجیره ثابت یا CLIP به درون اندوزوم‌های نهایی و لیزوزوم‌ها منتقل می‌شوند جایی که Ii تخریب شده و CLIP باقیمانده توسط عملکرد DM برداشته می‌شود. سپس پپتیدهای آنتی‌ژنی تولید شده در این وزیکول‌ها قادر خواهند بود به مولکول‌های کلاس II متصل شوند. پروتئین شبه کلاس II دیگری به نام HLA-DO می‌تواند حذف کاتالیتیک CLIP را توسط DM تنظیم کند (نشان داده نشده است). CIIV: وزیکول کلاس II؛ ER: شبکه اندوپلاسمیک؛ Ii: زنجیره ثابت.

می‌کند. همچنین از حرکت ملکول‌های MHC کلاس II به سطح سلول جلوگیری می‌کند. زنجیره ثابت یک ترایمر، متشکل از سه زیرواحد ۳۰کیلودالتونی است، هر زیر واحد به یک هترودایمر $\alpha\beta$ MHC کلاس II تازه سنتز شده، متصل می‌گردد به طوری که از جایگیری پپتید در شکاف حاصل از زنجیره‌های α و β جلوگیری می‌کند و مانع از پذیرش پپتید توسط شکاف می‌گردد. در نتیجه مولکول‌های MHC کلاس II قادر به اتصال و عرضه پپتیدهایی که در ER با آنها مواجه می‌شوند، نخواهند بود و چنین پپتیدهایی را جهت پیوستن به مولکول‌های MHC کلاس I باقی می‌گذارند (قبلاً توضیح داده شده است). مولکول‌های MHC کلاس II در وزیکول‌ها از ER به سمت گلژی منتقل می‌شوند. وزیکول‌ها که دارای کمپلکس MHC-Ii کلاس II هستند از بخش ترانس‌گلژی جوانه زده و به لیزوزوم‌ها منتقل می‌شوند. در این مسیر وزیکول‌هایی که مولکول‌های کلاس II را از ER خارج می‌کنند با وزیکول‌های اندوسیتیک حاوی آنتی‌ژن‌های فرو برده شده و پردازش شده برخورد کرده و با آنها آمیخته می‌گردند. بنابراین مولکول‌های کلاس II با پپتیدهای آنتی‌ژنی مواجه می‌شوند که توسط پروتئولیز پروتئین‌های اندوسیتوز شده در لیزوزوم‌ها ایجاد شده‌اند، و اتصال پپتید-MHC در داخل وزیکول‌ها صورت می‌گیرد.

اتصال پپتیدهای پردازش‌شده به مولکول‌های MHC کلاس II در وزیکول‌ها

در درون وزیکول‌های اندوزومی/ لیزوزومی، I_i به وسیلهٔ اثر توأم آنزیم‌های پروتئولیتیک و مولکول HLA-DM از مولکول‌های MHC کلاس II جدا می‌شود، و پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های پروتئینی قادر خواهند بود تا به شکاف‌های اتصال به پپتید موجود در مولکول‌های کلاس II متصل شوند (به شکل ۱۶-۶ نگاه کنید). گرچه مولکول‌های MHC کلاس II تقریباً به پروتئازهای موجود در لیزوزوم مقاوم هستند، Ii در این قسمت تجزیه می‌شود. آنزیم‌های پروتئولیتیک مشابهی که سبب به وجود آمدن پپتیدها از پروتئین‌های بلعیده شده می‌شوند، مانند کاتپسین، روی I_i نیز اثر می‌کنند و فقط یک قطعهٔ ۲۴ اسید آمینه‌ای به نام پپتید زنجیره ثابت اتصال یافته به کلاس

II (class II associated invariant chain peptide [CLIP]) را باقی می‌گذارند؛ که در شکاف اتصالی پپتید جای می‌گیرد. تجزیه آنزیمی قسمت غشاءگذر و انتهای سیتوزولی Ii مانع از اتصال ملکول‌های MHC کلاس II به غشای لیزوزومی شده و این امر باعث می‌شود تا کمپلکس‌های MHC- پپتید (و برخی از کمپلکس‌های باقی‌مانده MHCII-CLIP) از وزیکول‌های اسیدی تخریب کننده خارج شده و به سطح سلول منتقل شوند.

ملکول‌های HLA-DM گنجینه پپتیدهای عرضه شده را به شیوه‌ای ویرایش می‌کنند که پپتیدهای با میل اتصالی بالا بتوانند به ملکول‌های MHC کلاس II متصل شوند. برداشت CLIP و جایگزینی آن با یک پپتید آنتی‌ژنیک با میل ترکیبی بیشتر در لیزوزوم به وسیله مولکولی به نام **HLA-DM** (DM نیز نامیده می‌شود، یا H-2M در موش) انجام می‌گیرد که به وسیلهٔ MHC کد می‌شود و ساختاری بسیار مشابه با مولکول‌های MHC کلاس II دارد و همراه با مولکول‌های کلاس II در اندوزوم‌های خاصی یافت می‌شود. برخلاف مولکول‌های MHC کلاس II، مولکول‌های DM پلی‌مورفیک نیستند، و در سطح سلول بروز نمی‌کنند. DM به زنجیره βی ملکول‌های MHC کلاس II در ناحیه‌ای که این زنجیره شکاف متصل شونده به پپتید را شکل می‌دهد متصل می‌شود و پپتیدهای با اتصال ضعیف را از ناحیه شکاف جدا می‌کند. بنابراین به عنوان یک مولکول مبادله کننده پپتید (peptide exchanger) عمل می‌نماید و برداشت CLIP و اضافه‌شدن پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی با میل ترکیبی بیشتر را به مولکول‌های MHC کلاس II تسهیل می‌کند. پپتیدهایی که با میل اتصالی بالا به ملکول‌های MHC متصل می‌شوند نمی‌توانند توسط DM جابجا شوند. بنابراین، حضور DM برای انتخاب پپتیدهایی که به طور قوی به ملکول‌های MHC در هر فرد متصل می‌شوند و عرضه این پپتیدها به سلول‌های T اهمیت دارد.

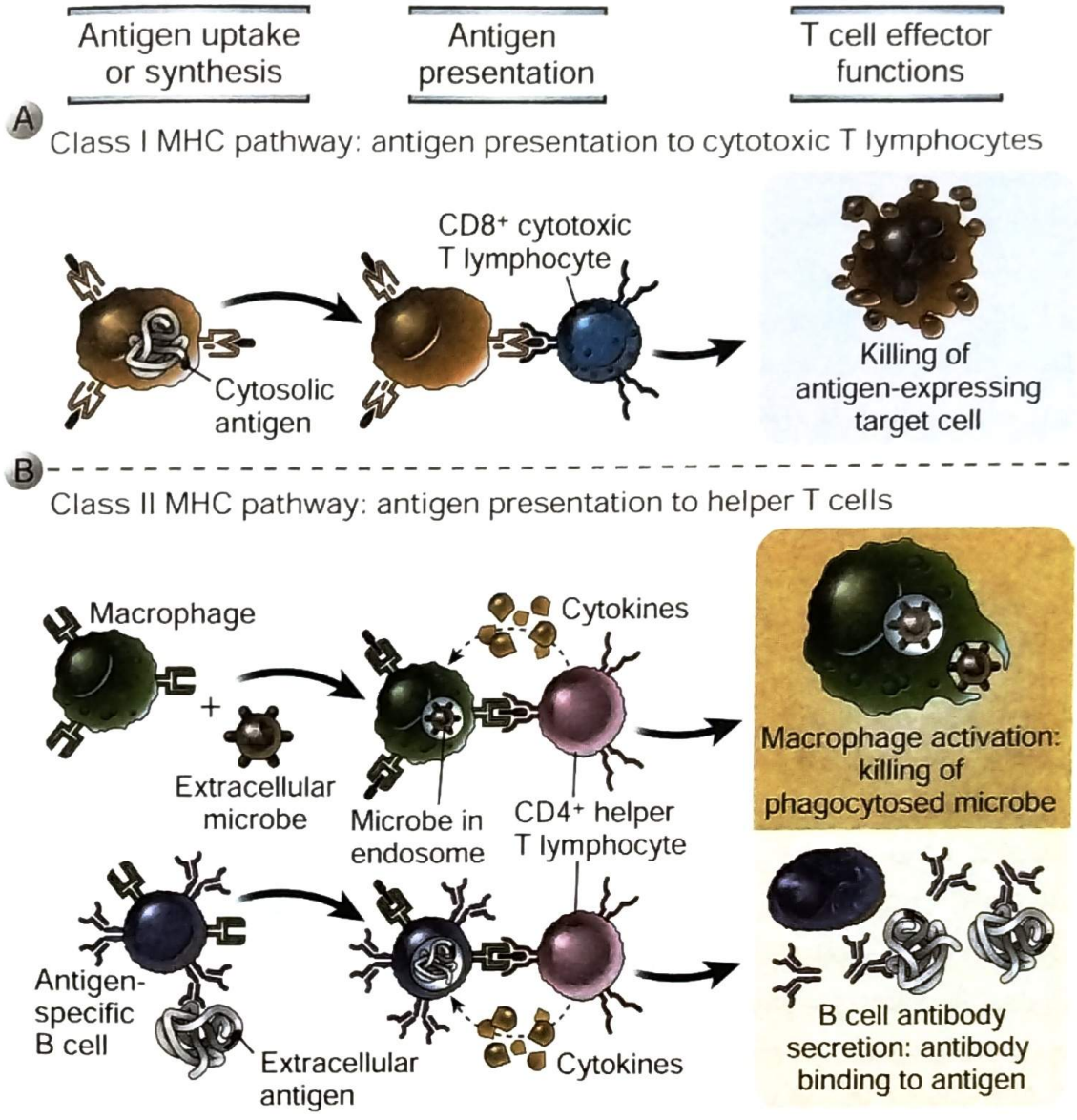
ملکول شبه MHC کلاس II دایمر دیگری به نام HLA-DO، به HLA-DM در لیزوزوم‌ها متصل می‌شود و عملکرد DM را به طور منفی تنظیم می‌کند. DM تعویض پپتید را تنها پس از آزادسازی DO انجام می‌دهد. سطح DM، اما نه DO، در پاسخ به سایتوکاین‌ها و محرک‌های دیگر تولید شده در طی عفونت‌ها افزایش می‌یابد که این امر منجر به تعویض و عرضه پپتید کارآمدتری می‌شود. HLA-DO همانند یک چاپرون برای HLA-DM عمل می‌کند.

چون قسمت‌های انتهایی شکاف اتصالی پپتید - MHC کلاس II باز هستند، پپتیدهای بزرگ می‌توانند به آنها متصل شوند و سپس به وسیلهٔ آنزیم‌های پروتئولیتیک "بریده" شوند تا به اندازه مناسب برای شناخت به وسیله سلول T برسند. در نتیجه، اندازهٔ پپتیدهای عرضه شده که متصل به مولکول‌های MHC کلاس II سطح سلول هستند معمولاً به ۱۰-۳۰ اسید آمینه محدود می‌شود که مشخصاً به وسیله مرحله برش (trimming step) ایجاد شده‌اند.

بروز کمپلکس‌های پپتید - MHC کلاس II روی سطح سلول

مولکول‌های MHC کلاس II پس از اتصال به پپتیدها پایدار شده و کمپلکس‌های پایدار پپتید - کلاس II به سطح APC حمل می‌شوند و در آنجا برای شناسایی توسط سلول‌های $CD4^+$ T عرضه می‌گردند. تصور می‌شود که انتقال کمپلکس‌های پپتید - MHC کلاس II به سطح سلول توسط ادغام زوائدوزیکوتوبولار لیزوزوم با غشاء پلاسمایی صورت می‌گیرد. در نتیجه کمپلکس‌های MHCII بارگذاری شده به سطح سلول منتقل می‌شوند. به محض این که کمپلکس‌های پپتید کلاس II روی سطح APC بارز شدند توسط سلول‌های $CD4^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن پپتیدی شناسایی می‌شوند و در این شناسایی کمک پذیرنده CD4 نقش اساسی در اتصال به نواحی غیر پلی‌مورف مولکول کلاس II به عهده دارد.

سطح غشایی MHC کلاس II- پپتید از طریق تعدیل تجزیه MHC کلاس II تنظیم می‌گردد. ملکول‌های MHC کلاس II به طور نرمال به وسیله سیستم یوبی‌کوئیتین - پروتئازوم بازیافت شده و تجزیه می‌شوند. یک یوبی‌کوئیتین E3 لیگاز به نام MARCH-1 انتهای ملکول‌های MHC کلاس II را شناسایی می‌کند و آنها را مورد هدف تجزیه قرار می‌دهد. بروز MARCH-1 در APCها در پاسخ به میکروب‌ها و سایتوکاین‌های تولید شده در طی عفونت‌ها خاموش می‌شود و از این رو سطح کمپلکس‌های MHC-II - پپتید مربوطه در سطح سلول افزایش می‌یابد.



شکل ۱۷-۶. عرضه آنتی‌ژن‌های خارج سلولی و سیتوزولی به زیررده‌های مختلف سلول‌های T اجرایی. A. آنتی‌ژن‌های سیتوزولی توسط سلول‌های هسته‌دار به CTLهای $CD8^+$ عرضه می‌شوند که سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن را لیز می‌کنند (می‌کشند). **B.** آنتی‌ژن‌های خارج سلولی توسط ماکروفاژها یا لنفوسیت‌های B به لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ عرضه می‌شوند که آنها نیز ماکروفاژها یا سلول‌های B را تحریک کرده و آنتی‌ژن‌های خارج سلولی را از بین می‌برند.

اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن به همراه MHC

تاکنون ما در مورد ویژگی لنفوسیت‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه در کنار MHC و نیز مکانیسم‌هایی که از طریق آنها، کمپلکس‌های پپتید - مولکول MHC تولید می‌شوند، صحبت کرده‌ایم. در این قسمت، تأثیر عرضهٔ آنتی‌ژن توسط MHC را بر ماهیت پاسخ‌های سلول T در برابر آنتی‌ژن‌های مختلف و انواع آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند، بررسی خواهیم کرد.

ماهیت پاسخ‌های سلول T اجرایی

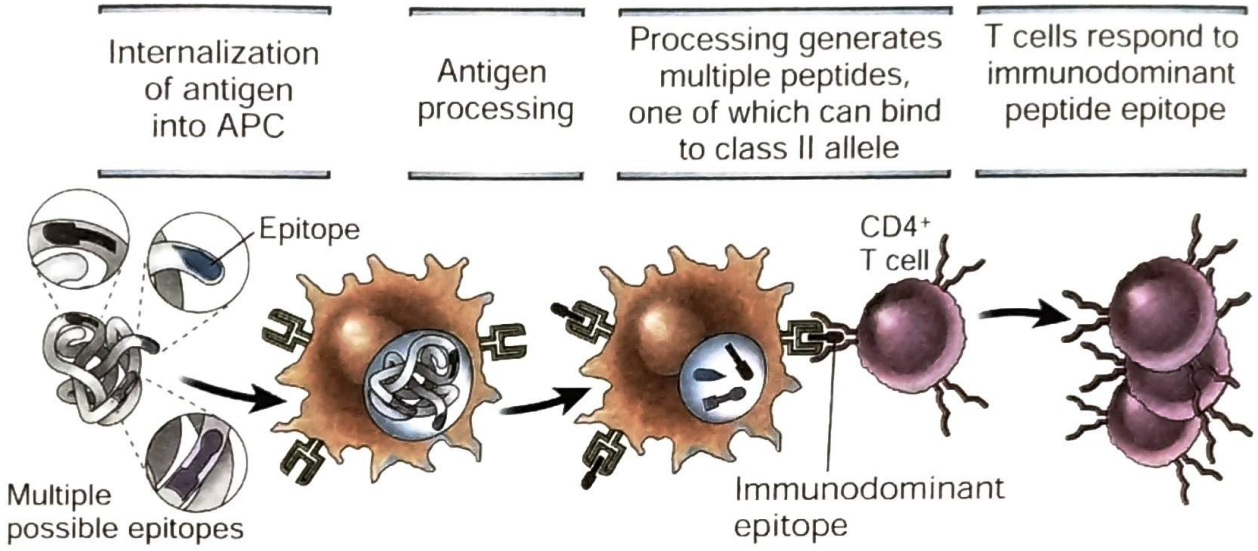
عرضه پروتئین‌های سیتوزولی و وزیکولی به ترتیب از طریق مسیرهای MHC کلاس I و کلاس II تعیین می‌کند

که کدام زیرگروه از سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های موجود در این دو مخزن پروتئینی پاسخ خواهند داد و اساساً با عملکرد سلول‌های T در ارتباط است (شکل ۱۷-۶). آنتی‌ژن‌های سنتز شده در داخل، مانند پروتئین‌های توموری یا ویروسی، در سیتوپلاسم قرار دارند و توسط CTL های $CD8^+$ محدود به کلاس I شناسایی می‌شوند که سلول‌های تولیدکننده آنتی‌ژن‌های داخل سلولی را از بین می‌برند. برعکس آنتی‌ژن‌های خارج سلولی معمولاً به وزیکول‌های اندوزومی منتهی می‌شوند و سلول‌های $CD4^+$ T محدود به کلاس II را فعال می‌کنند زیرا پروتئین‌های وزیکولی به پپتیدهای متصل به کلاس II پردازش می‌شوند. سلول‌های $CD4^+$ T به عنوان یاریگر عمل کرده تا سلول‌های B را جهت تولید آنتی‌بادی و ماکروفاژها را جهت افزایش فعالیت فاگوسیتی تحریک نمایند، هر دو مکانیسم جهت حذف آنتی‌ژن‌های خارج سلولی به کار می‌روند. بنابراین آنتی‌ژن‌های میکروب‌هایی که در مناطق مختلف سلولی وجود دارند به صورت انتخابی باعث تحریک پاسخ‌های سلول T می‌شوند که حداکثر تأثیر را در حذف آن نوع میکرب داشته باشند. این فرآیند بسیار با اهمیت است زیرا پذیرنده‌های آنتی‌ژنی CTL ها و سلول‌های T یاریگر نمی‌توانند بین میکروب‌های داخل و خارج سلولی تفاوت قائل شوند. با تفکیک پپتیدهای مشتق از این نوع میکروب‌ها، مولکول‌های MHC، زیرگروه‌های سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ را جهت پاسخ علیه میکروب‌ها راهنمایی می‌کنند به طوری که هر زیرگروه به بهترین نحو دفاع کند.

ایمنی‌زائی آنتی‌ژن‌های پروتئینی

مولکول‌های MHC ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را از دو طریق مرتبط به هم تعیین می‌کنند.

- ***اپی‌توپ‌های کمپلکس پروتئین‌ها که باعث ایجاد قوی‌ترین پاسخ‌های سلول T می‌شوند، پپتیدهایی هستند که از طریق پروتئولیز در درون APCها تولید شده‌اند و اکثر آنها با بیشترین تمایل به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند.*** اگر فردی با یک آنتی‌ژن پروتئینی ایمونیزه شود، در بسیاری موارد، اکثریت سلول‌های T پاسخ‌دهنده برای یک یا تعداد کمی از توالی‌های خطی اسید آمینه‌ای آنتی‌ژن، ویژگی خواهند داشت. این توالی‌ها را شاخص‌ها یا اپی‌توپ‌های غالب ایمنی (immunodominant epitopes) می‌نامند. پروتئازهای شرکت‌کننده در پردازش آنتی‌ژن‌ها، قادر هستند که از پروتئین‌های طبیعی تعداد متغیری از پپتیدها را تولید کنند و فقط برخی از این پپتیدها دارای خصوصیاتی می‌باشند که می‌توانند به مولکول‌های MHC موجود در هر فردی متصل شوند (شکل ۱۸-۶). تعیین اساس ساختاری اپی‌توپ‌های غالب ایمنی، دارای اهمیت می‌باشد، زیرا این مسئله به ما امکان دستکاری (manipulation) سیستم ایمنی با پپتیدهای صناعی را می‌دهد. کاربرد واضح این دانش، طراحی واکسن‌ها می‌باشد. برای نمونه، می‌توان یک پروتئین ویروسی را از نظر وجود توالی اسید آمینه‌ای که باعث تشکیل اپی‌توپ‌های غالب ایمنی معمول می‌شود و می‌تواند با میل ترکیبی بالا به مولکول‌های MHC اتصال یابد، مورد بررسی قرار داد. چنین بررسی‌هایی می‌توانند به صورت تجربی و یا in silico انجام شود. پپتیدهای صناعی حاوی این اپی‌توپ‌ها را می‌توان به عنوان یک واکسن مؤثر برای ایجاد پاسخ‌های سلول T در مقابل پپتیدهای ویروسی عرضه‌شده بر روی سلول‌های آلوده به کار برد. به طور مشابه، پپتیدهای تولید شده توسط ژن‌های جهش یافته در سرطان‌ها به منظور ارزیابی توانایی آنها در اتصال به ملکول‌های MHC کلاس I در هر بیمار مبتلا به سرطان بررسی شده‌اند. پپتیدهایی که متصل می‌شوند به احتمال زیاد ایمنی ضد توموری را در آن بیمار تحریک می‌کنند (فصل ۱۸ را ببینید).
- ***بروز آلل‌های خاص MHC کلاس II در یک فرد، توانایی وی رادر پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های خاص تعیین می‌کند.*** همانطور که قبلاً بحث شد، اکنون می‌دانیم، ژن‌های پاسخ ایمنی (Ir) که پاسخ‌های آنتی‌بادی را کنترل می‌کنند، ژن‌های ساختاری MHC کلاس II هستند. چون مولکول‌های MHC کلاس II گوناگون که توسط الل‌های متفاوتی تولید شده‌اند، از نظر توانایی اتصال به پپتیدهای آنتی‌ژنی مختلف و بنابراین تحریک سلول‌های T یاریگر اختصاصی با هم تفاوت دارند، می‌توانند بر پاسخ‌دهی سیستم ایمنی تأثیر



شکل ۱۸-۶. پپتیدهای غالب در ایمنی. آنتی‌ژن‌های پروتئینی پردازش شده پپتیدهای متعددی تولید می‌کنند. پپتیدهای غالب ایمنی آنهایی هستند که بهترین اتصال را با مولکول‌های MHC کلاس I و II در دسترس برقرار می‌کنند. تصویر نشان می‌دهد که یک آنتی‌ژن خارج سلولی یک پپتید متصل به کلاس II را تولید می‌کند، اما باید توجه داشت که پپتیدهای ناشی از آنتی‌ژن‌های سیتوزولی نیز به همین ترتیب توسط مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌شوند. APC: سلول عرضه کننده آنتی‌ژن؛ MHC: کمپلکس سازگاری نسجی اصلی.

بگذارند. پیامد به ارث رسیدن یک آلل MHC خاص به ماهیت آنتی‌ژن‌های پپتیدی که می‌توانند به مولکول MHC کد شده توسط آن آلل متصل شوند، بستگی دارد. به عنوان مثال، اگر آنتی‌ژن پپتیدی از ragweed pollen باشد، افرادی که مولکول MHC کلاس II دارای توانایی اتصال به پپتید را بیان می‌کنند، از نظر ژنتیکی مستعد به واکنش‌های آلرژیک در برابر pollen هستند. برعکس، برخی افراد که به واکسن‌ها (مانند واکسن آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B) پاسخ نمی‌دهند، به صورت قابل پیش‌بینی، به این علت است که مولکول‌های HLA آنها نمی‌توانند به پپتیدهای اصلی آنتی‌ژن متصل شده و آنها را عرضه کنند.

عرضه آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی به سلول‌های T

سلول‌های T مولکول‌های کوچک حتی یون‌ها را نیز با محدودیت به MHC شناسایی کرده و بر علیه آنها واکنش می‌دهد. در حقیقت، برخورد با برخی مولکول‌های کوچک که به عنوان داروهای درمانی استفاده می‌شوند و فلزاتی مانند نیکل و بریلیوم گاهاً منجر به ایجاد واکنش‌های پاتولوژیک سلول T می‌شود (اصطلاحاً واکنش‌های ازدیاد حساسیت گفته می‌شود؛ فصل ۱۹). چندین راه وجود دارد که این آنتی‌ژن‌های غیرپپتیدی به وسیله سلول‌های $T\ CD4^+$ و $T\ CD8^+$ محدود به MHC شناسایی شوند. تصور می‌شود برخی از مواد شیمیایی پپتیدهای خودی یا مولکول‌های MHC را به طور کوالان تغییر می‌دهند، و مولکول‌های تغییر یافته‌ای را ایجاد می‌کنند که به عنوان بیگانه شناسایی می‌شوند. مواد شیمیایی دیگر به صورت غیرکوالان به ملکول‌های MHC متصل شده و ساختار شکاف متصل شونده به پپتید را تغییر می‌دهند به طوری که مولکول MHC پپتیدهایی را نمایش می‌دهد که به طور طبیعی عرضه نمی‌شدند، و در نتیجه این کمپلکس‌های پپتید- MHC به عنوان بیگانه قلمداد می‌شوند.

چند زیرگروه کوچک از سلول‌های T قادرند آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی را بدون دخالت مولکول‌های MHC کلاس I و II شناسایی کنند. بنابراین این جمعیت‌های سلولی یک استثنا می‌باشند برای این قانون، که سلول‌های T تنها می‌توانند پپتیدهای همراه MHC را شناسایی کنند. از این جمعیت‌های سلولی، سلول‌های NKT و سلول‌های $T\gamma\delta$ بهتر شناخته شده‌اند.

سلول‌های NKT هر دو مارکرهای مشخصه سلول کشنده

طبیعی (NK) و لنفوسیت T را بیان می‌کنند و پذیرنده‌های سلول T از نوع $\alpha\beta$ را با تنوع بسیار کمی بارز می‌کنند (فصل ۱۰ را ببینید). سلول‌های NKT لیپیدها و گلیکولیپیدهای عرضه شده به وسیلهٔ مولکول‌های MHC شبه کلاس I «غیرکلاسیک» به نام **CD1** را شناسایی می‌کنند. پروتئین‌های CD1 بسیاری در انسان و موش بارز می‌شوند. با وجود این که مسیرهای نقل و انتقال داخل سلولی این مولکول‌ها دارای تفاوت‌های اندکی هستند، ولی تمام مولکول‌های CD1 با یک مکانیسم یکسان به مولکول‌های لیپیدی متصل شده و آنها را عرضه می‌کنند. مولکول‌های CD1 تازه سنتز شده لیپیدهای سلولی را برداشته و آنها را به سطح سلول حمل می‌کنند. از اینجا، کمپلکس‌های لیپید - CD1 به داخل اندوزوم‌ها یا لیزوزوم‌ها اندوسیتوز می‌شوند که در آنجا لیپیدهایی که قبلاً از محیط خارجی وارد شده‌اند، به دام انداخته می‌شوند و کمپلکس‌های جدید لیپید - CD1، به سطح سلول برگردانده می‌شوند. بنابراین، مولکول‌های CD1 آنتی‌ژن‌های لیپیدی اندوسیتوز شده را بدون پردازش واضح حین بازیافت و عرضه آنها، دریافت می‌کنند. سلول‌های NKT که آنتی‌ژن‌های لیپیدی را شناسایی می‌کنند می‌توانند در دفاع علیه میکروب‌ها به ویژه مایکوباکتری‌ها (که غنی از اجزای لیپیدی هستند) نقش داشته باشند.

سلول‌های $T\gamma\delta$ جمعیت کوچکی از سلول‌های T هستند که پروتئین‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی مشابه اما نه یکسان با سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T را بارز می‌کنند (فصل ۱۰ را ببینید). سلول‌های $T\gamma\delta$ بسیاری از انواع آنتی‌ژن‌ها شامل برخی پروتئین‌ها و لیپیدها و نیز مولکول‌های فسفریله شده کوچک و آمین‌های آلکیل را شناسایی می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها به وسیله مولکول‌های MHC نمایش داده نمی‌شوند و سلول‌های $\gamma\delta$ محدود به MHC نیستند. مشخص نشده است که آیا نوع خاصی از سلول یا سیستم نمایش آنتی‌ژن برای عرضه آنتی‌ژن به این سلول‌ها مورد نیاز است یا خیر.

خلاصه

- پذیرنده‌های آنتی‌ژنی اکثر سلول‌های T فقط پپتیدهایی را که توسط مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) عرضه شده باشد را شناسایی می‌کند. لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ آنتی‌ژن‌ها را همراه با مولکول‌های MHC کلاس II و CTLهای $CD8^+$، آنتی‌ژن‌ها را همراه با مولکول‌های MHC کلاس I شناسایی می‌کنند.
- APCها آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به دام انداخته، آن‌ها را پردازش می‌کنند و به صورت پپتیدهای همراه با MHC به سلول‌های T عرضه می‌کنند. سلول‌های دندریتیک مؤثرترین APCها جهت آغاز پاسخهای اولیه هستند و سلول‌های T بکر را فعال می‌کنند و ماکروفاژها و سلول‌های B به ترتیب آنتی‌ژنها را به سلول‌های T یاریگر در فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی سلولی و ایمنی هومورال عرضه می‌نمایند. تمام سلول‌های هسته‌دار، پپتیدهای مشتق شده از پروتئین‌های سیتوزولی همچون آنتی‌ژن‌های ویروسی و توموری را همراه با کلاس I به سلول‌های $CD8^+$ T عرضه می‌کنند.
- سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن‌ها را از جایگاه‌های ورود آنها (معمولاً از طریق اپی‌تلیال) یا محل تولید آنها (در بافت‌ها) به دام انداخته و سپس این آنتی‌ژن‌ها را به اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) منتقل می‌کنند. سلول‌های T بکر که در سرتاسر این اندام‌ها بازگردش دارند، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و پاسخ‌های ایمنی اولیه در این اندام‌ها القا می‌گردد.
- MHC ناحیه ژنتیکی وسیعی است که مولکول‌های MHC کلاس I و II بسیار پلی‌مورف و بیان شده به صورت هم غالب را کد می‌کنند.
- مولکول‌های MHC کلاس I از یک زنجیره α (یا سنگین) که به یک پلی‌پپتید غیر پلی‌مورفیک بنام β_2 میکروگلبولین به صورت غیرکووالان متصل شده، تشکیل یافته‌اند. مولکول‌های کلاس II از دوز زنجیره پلی‌مورف کدشده در ناحیهٔ MHC، یک زنجیره α و یک زنجیره β تشکیل شده‌اند. هر دو کلاس مولکول‌های MHC از شکاف اتصال به پپتید خارج سلولی، یک منطقه شبه Ig غیر پلی‌مورفیک، یک ناحیه غشاءگذر و یک ناحیه سیتوپلاسمی تشکیل شده‌اند. شکاف اتصال به پپتید در مولکول‌های MHC را مارپیچ‌های α و کف

آن را صفحه چین‌دار β با ۸ رشته ناهمسو تشکیل داده است. بنیان‌های پلی‌مرف مولکول‌های MHC داخل دومین متصل‌شونده به پپتید قرار دارند.

- دومین‌های شبه Ig مولکول‌های کلاس I و II شامل جایگاه‌های اتصالی برای به ترتیب کمک پذیرنده‌های CD8 و CD4 سلول‌های T می‌باشند.
- عملکرد مولکول‌های MHC کلاس I و II اتصال به آنتی‌ژن‌های پپتیدی بوده و آنها را برای شناسایی به لنفوسیت‌های T ویژهٔ آنتی‌ژن عرضه می‌کنند. آنتی‌ژن‌های پپتیدی همراه با مولکول‌های کلاس I توسط CTLهای $CD8^+$ و آنتی‌ژن‌های پپتیدی همراه با مولکول‌های کلاس II به وسیله سلول‌های T $CD4^+$ شناسایی می‌شوند. مولکول‌های MHC در یک زمان تنها به یک پپتید متصل می‌شوند. هر مولکول MHC ویژگی گسترده‌ای برای پپتیدها دارد و می‌تواند به پپتیدهای متعددی متصل شود که ویژگی‌های ساختمانی مشترکی چون واحدهای قلاب‌شونده دارند.
- شکاف اتصال به پپتید در مولکول‌های کلاس I پپتیدهایی به طول ۱۶-۶ اسید آمینه را در خود جای می‌دهد اما شکاف مولکول‌های MHC کلاس II پپتیدهای بزرگتری (به طول ۳۰ اسید آمینه یا بیشتر) را در خود جای می‌دهد. برخی از بنیان‌های پلی‌مورفیک MHC با ایجاد ساختمان‌هایی به نام "pockets" که با واحدهای مکمل پپتید اتصالی به نام واحدهای قلاب‌شونده واکنش می‌دهند، ویژگی اتصالی برای پپتیدها را تعیین می‌کنند. سایر واحدهای پلی‌مورفیک MHC و برخی از واحدهای پپتیدی در اتصال به مولکول‌های MHC شرکت نمی‌کنند، بلکه ساختمان شناسایی شونده توسط سلول‌های T را تشکیل می‌دهند.
- مولکول‌های MHC کلاس I بر روی همه سلول‌های هسته‌دار بروز می‌کنند، اما مولکول‌های کلاس II اساساً بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تخصصی مانند سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، لنفوسیت‌های B و تعداد کمی از سلول‌های دیگر از جمله سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های اپی‌تلیال تیموس بارز می‌شوند. بروز محصولات ژنی MHC با محرک‌های ایمنی و التهابی به ویژه سایتوکاین‌هایی چون IFN-γ که باعث تحریک نسخه‌برداری ژن‌های MHC می‌شوند، افزایش می‌یابد.
- پردازش آنتی‌ژن به معنای تبدیل پروتئین‌های طبیعی به پپتیدهای همراه MHC می‌باشد. این روند شامل ورود آنتی‌ژن‌های پروتئینی برون‌زاد به درون وزیکول‌های APCها یا سنتز آنتی‌ژنها در سیتوزول، تجزیهٔ پروتئولیتیک این پروتئین‌ها به پپتیدها، اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC و عرضهٔ کمپلکس‌های MHC- پپتید بر سطح APCها جهت شناسایی توسط سلولهای T می‌باشد. بنابراین، هر دو دسته پروتئین‌های خارج سلولی و داخل سلولی از طریق این مسیرهای پردازش آنتی‌ژن برداشت می‌شوند و پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های بیگانه و پروتئین‌های طبیعی خودی به وسیلهٔ مولکول‌های MHC برای مراقبت توسط سلول‌های T عرضه می‌شوند.
- برای مسیر MHC کلاس I، آنتی‌ژن‌های پروتئینی در پروتئازوم تجزیه شده و پپتیدهای که قادر به اتصال به مولکول‌های کلاس I هستند، تولید می‌شوند. اکثر این آنتی‌ژن‌ها در سیتوزول ساخته شده‌اند و یا از میکروب‌ها یا وزیکول‌ها به داخل سیتوزول منتقل شده‌اند. پپتیدها توسط یک انتقال‌دهنده وابسته به ATP به نام انتقال دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن (TAP)، از سیتوپلاسم به طرف شبکه اندوپلاسمی (ER) منتقل می‌شوند. دایمرهای β_2میکروگلبولین- MHC کلاس I تازه سنتز شده در ER به کمپلکس بارگذاری پپتید حاوی TAP متصل شده و پپتیدهای منتقل شده به ER را دریافت می‌کنند. مولکول‌های کلاس I پس از اتصال به پپتیدها، پایدار گشته و از ER خارج می‌شوند و از طریق کمپلکس گلژی به طرف سطح سلول حرکت می‌کنند.
- APCهای تخصص یافته، عمدتاً DCها، سلول‌های آلوده به ویروس یا تومور را فرو می‌برند و آنتی‌ژن‌های آنها را به منظور عرضه توسط ملکول‌های MHC کلاس I به درون سیتوزول منتقل می‌کنند. این روند، عرضه متقاطع نامیده می‌شود که DCها را قادر می‌سازد تا پاسخ‌های سلول T $CD8^+$ را بر علیه آنتی‌ژن‌های سلول‌های بلعیده شده آغاز کنند.
- برای مسیر MHC کلاس II، پروتئین‌های خارج سلولی

به درون اندوزوم‌ها بلعیده می‌شوند، و این پروتئین‌ها در لیزوزوم‌ها و اندوزوم‌های انتهایی به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شوند. مولکول‌های MHC کلاس II تازه سنتز شده همراه با زنجیره ثابت (I_i) از ER به وزیکول‌های اندوزومی انتقال داده می‌شوند. در این جا، I_i به طریقهٔ پروتئولیتیک شکسته شده و یک پپتید کوچک باقیمانده از آن به نام CLIP از شکاف اتصال به پپتید مولکول MHC به وسیلهٔ مولکول‌های DM برداشته می‌شود. پپتیدهای تولیدشده از پروتئین‌های خارج سلولی به شکاف موجود در مولکول MHC کلاس II، اتصال پیدا کرده و کمپلکس ترایمری (زنجیره‌های α و β مولکول MHC کلاس II و پپتید) به سمت سطح سلول حرکت کرده و در آنجا عرضه می‌شوند.

- این مسیرهای عرضه آنتی‌ژن محدود به MHC باعث می‌شوند تا بیشتر سلولهای بدن از نظر حضور احتمالی آنتی‌ژن‌های بیگانه، مورد بررسی قرار گیرند. بعلاوه، این مسیرها سبب می‌شوند تا پروتئین‌های به دست آمده از میکروب‌های خارج سلولی به صورت ترجیحی، پپتیدهای متصل به مولکول‌های MHC کلاس II را برای شناسایی توسط سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ تولید کنند که باعث فعال شدن مکانیسم‌های اجرایی جهت حذف آنتی‌ژن‌های خارج سلولی می‌شوند. برعکس، پروتئین‌های ساخته شده به وسیلهٔ میکروب‌های داخل سلولی (سیتوزولی) پپتیدهایی را تولید می‌کنند که به مولکول‌های MHC کلاس I متصل شده و برای شناسایی به وسیلهٔ CTLهای $CD8^+$ عرضه می‌شوند، که به نوبهٔ خود باعث از بین بردن سلول‌های حامل عفونت‌های داخل سلولی می‌گردند. ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه، وابسته به توانایی مسیرهای پردازش آنتی‌ژن در جهت تولید پپتیدهایی از این پروتئین‌هاست که قادر به اتصال به مولکول‌های MHC خودی باشند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

The Role of Dendritic Cells in Antigen Capture and Presentation

Anderson DA, Murphy KM, Briseno CG. Development, diversity, and function of dendritic cells in mouse and human. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10:a028613.

Eisenbarth SC. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:89–103.

*Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med.* 1973;137:1142–1162. *(The discovery of dendritic cells as a unique cell type in lymphoid organs, laying the foundation for much of our current understanding of the biology of these cells and their critical roles in immune responses. Steinman received the Nobel prize for his work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/steinman/lecture.*)*

Teijeira A, Russo E, Halin C. Taking the lymphatic route: dendritic cell migration to draining lymph nodes. *Semin Immunopathol.* 2014;36:261–274.

Worbs T, Hammerschmidt SI, Forster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:30–48.

Discovery of the Major Histocompatibility Complex and Its Function

*Dausset J, Brecy H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune isoleuco-agglutinins. *Nature.* 1957;180:1430. *(Demonstration that production of leukocyte-reactive antibodies, now known to be anti-HLA antibodies, is under genetic control, later shown to be because different individuals inherit and express different HLA alleles. Dausset received the Nobel prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1980/dausset/lecture.*)*

*Levine BB, Ojeda A, Benacerraf B. Basis for the antigenicity of hapten-poly-d-lysine conjugates in random-bred guinea pigs. *Nature.* 1963;200:544–546. *(The discovery of the genetic control of antibody responses, later shown to be related to the inheritance of particular MHC alleles. Benacerraf received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1980/benacerraf/lecture.*)*

*McDevitt HO, Tyan ML. Genetic control of the antibody response in inbred mice: transfer of response by spleen cells and linkage to the major histocompatibility (H-2) locus. *J Exp Med.* 1968;128:1–11. *(The demonstration that the genes that control antibody responses are MHC genes.)*

*Snell GD. Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genet.* 1948;49:87–108. *(The creation of inbred mouse strains that enabled the discovery of MHC genes, for which Snell received the Nobel prize. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1980/snell/lecture.*)*

*Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature.* 1958;181:1735–1736. *(Discovery of anti-leukocyte antibodies in the sera of multiparous women and recipients of multiple blood transfusions, now known to be anti-HLA antibodies.)*

*Zinkernagel RM, Doherty PC. Immunological surveillance against altered self components by sensitised T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *Nature.* 1974;251:547–548. *(The discovery that T cell reactions against viral antigens are MHC-*

restricted. These scientists received the Nobel Prize for their work. See https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1996/zinkernagel/lecture and https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1996/doherty/lecture.*)*

Structure of Major Histocompatibility Complex Genes, Major Histocompatibility Complex Molecules, and Peptide-MHC Complexes

*Babbitt BP, Allen PM, Matsueda G, et al. Binding of immunogenic peptides to Ia histocompatibility molecules. *Nature*. 1985;317:359–361. *(The first demonstration of the direct binding of antigenic peptides to MHC molecules.)*

*Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, et al. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*. 1987;329:506–512. *(The first crystal structure of an MHC molecule with bound peptide.)*

Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet*. 2004;5:889–899.

Kim A, Sadegh-Nasseri S. Determinants of immunodominance for CD4 T cells. *Curr Opin Immunol*. 2015;34:9–15.

La Gruta NL, Gras S, Daley SR, et al. Understanding the drivers of MHC restriction of T cell receptors. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:467–478.

Petersdorf EW, O'hUigin C. The MHC in the era of next-generation sequencing: implications for bridging structure with function. *Hum Immunol*. 2019;80:67–78.

Reith W, LeibundGut-Landmann S, Waldburger JM. Regulation of MHC class II gene expression by the class II transactivator. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:793–806.

Rene C, Lozano C, Eliaou JF. Expression of classical HLA class I molecules: regulation and clinical impacts—Julia Bodmer Award Review 2015. *HLA*. 2016;87:338–349.

Rossjohn J, Gras S, Miles JJ, et al. T cell antigen receptor recognition of antigen-presenting molecules. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:169–200.

Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009;54:15–39.

Stern LJ, Santambrogio L. The melting pot of the MHC II peptidome. *Curr Opin Immunol*. 2016;40:70–77.

Protein Antigen Processing and Major Histocompatibility Complex–Associated Presentation of Peptide Antigens

Admon A. ERAP1 shapes just part of the immunopeptidome. *Hum Immunol*. 2019;80:296–301.

Basler M, Kirk CJ, Groettrup M. The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions. *Curr Opin Immunol*. 2013;25:74–80.

Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Ann Rev Immunol*. 2013;31:443–473.

Eggensperger S, Tampe R. The transporter associated with antigen processing: a key player in adaptive immunity. *Biol Chem*. 2015;396:1059–1072.

Jurewicz MM, Stern LJ. Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics*. 2019;71:171–187.

Kasahara M, Flajnik MF. Origin and evolution of the specialized forms of proteasomes involved in antigen presentation. *Immunogenetics*. 2019;71:251–261.

Kelly A, Trowsdale J. Genetics of antigen processing and presentation. *Immunogenetics*. 2019;71:161–170.

Mintern JD, Macri C, Villadangos JA. Modulation of antigen presentation by intracellular trafficking. *Curr Opin Immunol*. 2015;34:16–21.

Murata S, Takahama Y, Kasahara M, Tanaka K. The immunoproteasome and thymoproteasome: functions, evolution and human disease. *Nat Immunol*. 2018;19:923–931.

Natarajan K, Jiang J, Margulies DH. Structural aspects of chaperone-mediated peptide loading in the MHC-I antigen presentation pathway. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2019;54:164–173.

Neefjes J, Jongsma ML, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:823–836.

Perrin P, Jongsma ML, Neefjes J, Berlin I. The labyrinth unfolds: architectural rearrangements of the endolysosomal system in antigen-presenting cells. *Curr Opin Immunol*. 2019;58:1–8.

Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:203–216.

Schulze MS, Wucherpfennig KW. The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:105–111.

Thomas C, Tampe R. MHC I chaperone complexes shaping immunity. *Curr Opin Immunol*. 2019;58:9–15.

Unanue ER, Turk V, Neefjes J. Variations in MHC class II antigen processing and presentation in health and disease. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:265–297.

van de Weijer ML, Luteijn RD, Wiertz EJ. Viral immune evasion: lessons in MHC class I antigen presentation. *Semin Immunol*. 2015;27:125–137.

van Kasteren SI, Overkleeft H, Ovaa H, Neefjes J. Chemical biology of antigen presentation by MHC molecules. *Curr Opin Immunol*. 2014;26:21–31.

Watts C. The endosome-lysosome pathway and information generation in the immune system. *BBA-Bioenergetics*. 2012;1824:14–21.

Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. *Front Immunol*. 2017;8:292.

Cross-Presentation

Blander JM. Regulation of the cell biology of antigen cross-presentation. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:717–753.

Cruz FM, Colbert JD, Merino E, et al. The biology and underlying mechanisms of cross-presentation of exogenous antigens on MHC-I molecules. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:149–176.

Norbury CC. Defining cross presentation for a wider audience. *Curr Opin Immunol*. 2016;40:110–116.

Schuette V, Burgdorf S. The ins-and-outs of endosomal antigens for cross-presentation. *Curr Opin Immunol*. 2014;26:63–68.

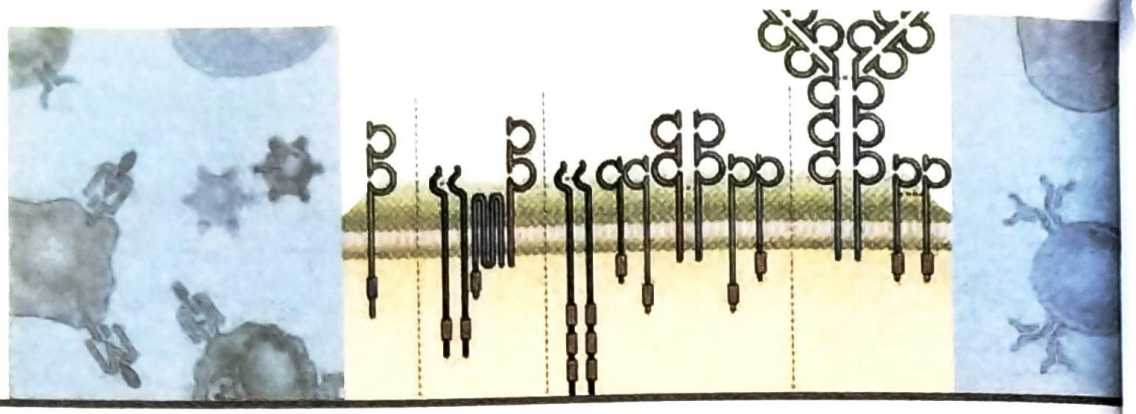
Segura E, Amigorena S. Cross-presentation in mouse and human dendritic cells. *Adv Immunol*. 2015;127:1–31.

"Nonclassical" Antigen Presentation

Adams EJ, Luoma AM. The adaptable major histocompatibility complex (MHC) fold: structure and function of nonclassical and MHC class I-like molecules. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:529–561.

Awad W, Le Nours J, Kjer-Nielsen L, et al. Mucosal-associated invariant T cell receptor recognition of small molecules presented by MR1. *Immunol Cell Biol*. 2018;96:588–597.

Ogg G, Cerundolo V, McMichael AJ. Capturing the antigen landscape: HLA-E, CD1 and MR1. *Curr Opin Immunol*. 2019;59:121–129.



فصل ۷

پذیرنده‌های ایمنی و انتقال سیگنال

مروری بر انتقال سیگنال ۲۳۰
پروتئین‌ها و آداپتورهای سیگنال رسان چند زیرواحدی ۲۳۴
جداسازی فاز پروتئین‌های سیگنالینگ ۲۳۶
خانواده پذیرندهٔ ایمنی ۲۳۶
ویژگی‌های عمومی سیگنال‌رسانی در پذیرنده‌های آنتی‌ژن ۲۳۸
کمپلکس پذیرنده سلول T و سیگنال‌رسانی سلول T ۲۴۰
پذیرنده آنتی‌ژنی سلول T ۲۴۰
نقش کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8 در فعال‌شدن سلول T ۲۴۲
فعال‌شدن تیروزین کینازها و یک لیپید کیناز در طی فعال‌شدن سلول T ۲۴۵
فراخوانی و تغییر پروتئین‌های آداپتور ۲۴۷
تشکیل سیناپس ایمونولوژیک ۲۴۹
مسیرهای انتقال سیگنال MAP کیناز در لنفوسیت‌های T ۲۵۰
مسیرهای انتقال سیگنال با واسطهٔ کلسیم ـ و PKC در لنفوسیت‌های T ۲۵۲
فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری، که بیان ژن سلول T را تنظیم می‌کنند ۲۵۴
تعدیل سیگنال رسانی سلول T از طریق پروتئین تیروزین فسفاتازها ۲۵۷
پذیرنده‌های کمک تحریکی در سیگنال‌رسانی سلول‌های T ۲۵۷
تغییرات متابولیک در حین فعال شدن سلول‌های T ۲۵۸
کمپلکس پذیرندهٔ آنتی‌ژنی لنفوسیت B ۲۵۸
ساختار پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول B ۲۵۸
آغاز سیگنال رسانی از طریق پذیرندهٔ سلول B ۲۶۰
نقش پذیرندهٔ کمپلمان CR2/CD21 به عنوان کمک پذیرنده سلول‌های B ۲۶۲
مسیرهای سیگنال رسانی در پائین‌دست پذیرندهٔ سلول B ۲۶۳
تضعیف سیگنال‌رسانی پذیرندهٔ ایمنی ۲۶۴
پذیرنده‌های مهاری سلول‌های NK، سلول‌های B، و سلول‌های T ۲۶۵
تجزیه پروتئین‌های سیگنال رسان وابسته به یوبیکوئیتین ۲۶۶
پذیرنده‌های سایتوکاینی و انتقال سیگنال ۲۶۶
انواع پذیرنده‌های سایتوکاینی ۲۶۷
سیگنال‌رسانی به وسیله JAKها و STATها ۲۷۲
مسیرهای فعال‌شدن NF-κB ۲۷۳
سیگنال‌رسانی TGF-β ۲۷۶
خلاصه ۲۷۷

این ایده که سلول‌ها دارای پذیرنده‌های سطحی اختصاصی می‌باشند که می‌توانند توسط لیگاندهای خارجی تحریک شوند، توسط یکی از بنیان‌گذاران ایمونولوژی نوین ارائه شده

است. پال ارلیش (Paul Ehrlich) در "تئوری زنجیرهٔ جانبی" (side chain theory) که در سال ۱۸۹۷ منتشر شد اعتقاد داشت که آنتی‌بادی‌های روی سلول‌های ایمنی، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌نمایند و به سلول دستور می‌دهند تا آنتی‌بادی‌های بیشتری مشابه همان آنتی‌بادی ترشح نمایند. پذیرنده‌های سطح سلولی برای هورمون‌ها پس از دهه‌ها در نیمه دوم قرن بیستم، پیش از شناسایی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها در اوایل دههٔ ۱۹۸۰، کشف شدند.

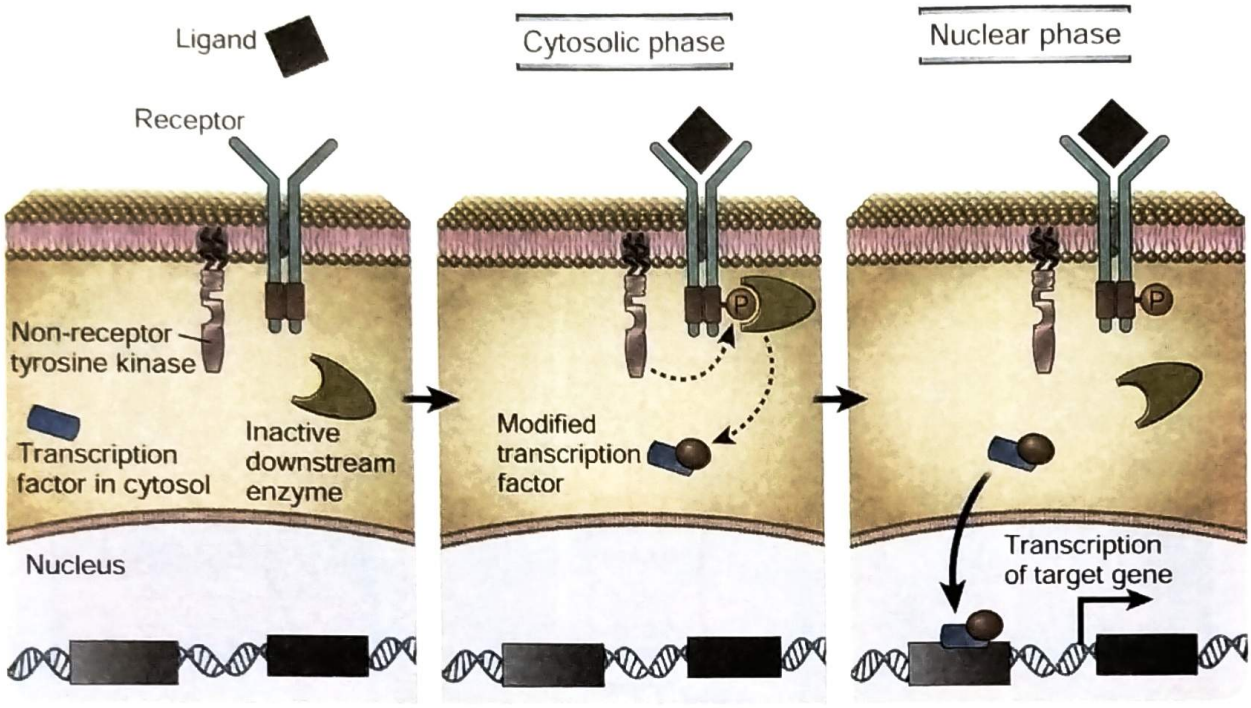
پذیرنده‌های سطح سلولی چندین عملکرد اصلی دارند؛ شامل القاء سیگنال رسانی داخل سلولی که منجر به فعال‌شدن سلول می‌شود، چسباندن یک سلول به سلول دیگر یا به ماتریکس خارج سلولی و فروبردن مولکول‌های خارج سلولی و سلول‌ها به درون. انتقال سیگنال (Signal trasduction) به طور کلی مرتبط با مسیرهای بیوشیمیایی فعال شده داخل سلولی پس از اتصال لیگاندها به پذیرنده‌های اختصاصی می‌باشد. اغلب اما نه همه پذیرنده‌های سیگنال رسان داخل غشاء پلاسمایی قرار دارند. شروع سیگنال رسانی توسط این پذیرنده‌ها، به طور مشخص شامل یک فاز سیتوزولی آغازی (initial cytosolic phase) می‌باشد؛ این فاز زمانی است که بخش سیتوپلاسمی پذیرنده یا پروتئین‌های واکنش‌دهنده با پذیرنده متحمل تغییرات آنزیماتیک می‌شوند (شکل ۱-۷). این واقعه اغلب منجر به فعال‌شدن و/یا جابجایی هسته‌ای فاکتورهای نسخه‌برداری که در سلول‌های در حال استراحت غیرفعال هستند، می‌شود. این مرحله توسط یک فاز هسته‌ای (nuclear phase) دنبال می‌شود؛ در این فاز فاکتورهای نسخه‌برداری به DNA هدف متصل شده و به طور هماهنگ، موجب تغییرات در بروز ژن می‌شوند. برخی از مسیرهای سیگنال رسانی بدون تغییر در بیان ژن باعث تحریک حرکت سلولی یا فعال‌سازی اگزوسیتوز گرانولی از سیتوپلاسم می‌شوند. انتقال سیگنال می‌تواند منجر به تعدادی از پیامدهای متفاوت برای سلول‌های سیستم ایمنی همچون تعهد به یک ردهٔ خاص، القاء تمایز، محافظت در برابر مرگ سلولی، آغاز پاسخ‌های تکثیری، اجرای اعمال اجرایی و القاء توقف چرخه سلولی یا مرگ از طریق آپوپتوز شود.

پذیرنده‌های آنتی‌ژنی روی لنفوسیت‌های B و T جزء پیچیده‌ترین مکانیسم‌های سیگنال رسانی شناخته شده می‌باشند و در این فصل به صورت دقیق به آنها پرداخته شده است. ما در ابتدا مرور گسترده‌ای در مورد انتقال سیگنال ارائه می‌کنیم و سپس در مورد سیگنال رسانی توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی که به صورت کلونال (clonally distributed) در لنفوسیت‌ها توزیع شده‌اند، بحث خواهیم کرد. زمانی که در رابطه با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T و B بحث می‌شود، نقش سایر پذیرنده‌ها شامل برخی که کمک پذیرنده‌ها (coreceptors) نام دارند و برخی دیگر با توجه به فعالیت کمک تحریکی پذیرنده‌ها که موجب افزایش فعال‌شدن لنفوسیت‌ها می‌گردد را مورد بررسی قرار خواهیم داد ما همچنین به بحث پیرامون نقش پذیرنده‌های مهاری در سلول‌های T، B و سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) و تأمل در دسته‌بندی‌های مختلفی از پذیرنده‌های سایتوکاینی و مکانیسم‌های انتقال سیگنال آغاز شده توسط این پذیرنده‌ها خواهیم پرداخت در نهایت برای نشان دادن مراحل فعال شدن یک نمونه اصلی فاکتور نسخه‌برداری، مسیرهای فعال‌کردن NF-κB، یک فاکتور نسخه‌برداری مرتبط با ایمنی ذاتی و آداپتیو، را بررسی خواهیم کرد.

مروری بر انتقال سیگنال

پذیرنده‌هایی که پاسخ‌های سیگنال رسانی را آغاز می‌نمایند عمدتاً پروتئین‌های عبور کننده از غشاء (integral membrane protein) می‌باشند که روی غشاء پلاسمایی حضور دارند، مکانی که دومین‌های خارج سلولی آنها لیگاندهای ترشح شده محلول یا ساختارهای متصل به غشاء پلاسمایی سلول مجاور یا ماتریکس خارج سلولی را شناسایی می‌نمایند. دستهٔ دیگری از پذیرنده‌ها تحت عنوان پذیرنده‌های هسته‌ای، فاکتورهای نسخه‌برداری داخل سلولی (هر دو اعضای خانوادهٔ سیتوزولی و هسته‌ای وجود دارد) می‌باشند که توسط لیگاندهای محلول در چربی که قادر به عبور از غشاء پلاسمایی هستند، فعال می‌شوند.

آغاز سیگنال رسانی از یک پذیرندهٔ سطح سلولی نیازمند تجمع القاءشده توسط لیگاند پروتئین پذیرنده می‌باشد که اتصال متقاطع پذیرنده نامگذاری می‌شود یا ممکن است آغاز سیگنال رسانی در اثر تغییر شکل فضایی در پذیرنده ایجاد شود که توسط ارتباط با لیگاندش القاء می‌شود. هر دو مکانیسم آغاز سیگنال به

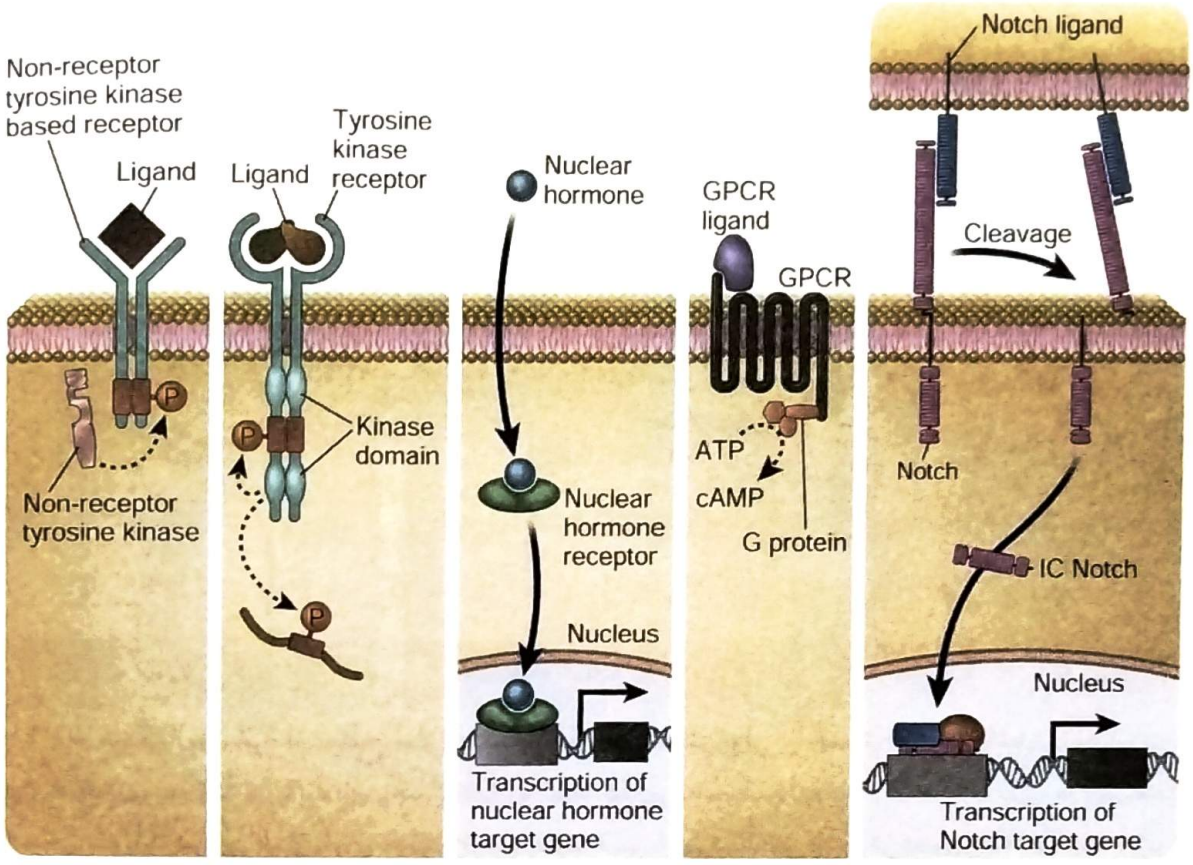


شکل ۱-۷. سیگنال‌رسانی از سطح سلولی شامل فازهای سیتوزولی و هسته‌ای می‌باشد. یک پذیرندهٔ عمومی (generic) که یک تیروزین کیناز غیرپذیرنده‌ای را پس از اتصال به لیگاند فعال می‌نماید، نشان داده شده است. در فاز سیگنال‌رسانی سیتوزولی، کیناز غیر پذیرنده‌ای یک واحد تیروزین کلیدی را روی دم سیتوپلاسمی پذیرنده فسفوریله می‌نماید که در نتیجه آن دم پذیرندهٔ حاوی فسفوتیروزین، قادر به فراخوانی یک آنزیم پائین دست است که این آنزیم در زمانی که فراخوانی می‌شود، فعال می‌گردد. در فاز سیتوزولی، این آنزیم پائین دست فعال، به صورت پس از ترجمه (post-translationally) یک فاکتور نسخه‌برداری اختصاصی مستقر در سیتوپلاسم را تغییر می‌دهد. در این مثال ساده شده، در فاز سیتوزولی تنها یک رویداد آنزیمی وجود دارد، اما بسیاری از مسیرهای انتقال سیگنال واقعی مراحل متعددی را دربر می‌گیرند. در فاز هسته‌ای، این فاکتور نسخه‌برداری تغییر یافته وارد هسته می‌شود و به منطقهٔ خاصی از پروموتور یا در برخی نواحی تنظیمی دیگر از ژن هدف متصل شده و لذا نسخه‌برداری را تسهیل می‌نمایند.

نوعی باعث ایجاد یک تغییر ساختمانی در قسمت سیتوزولی پذیرنده می‌شوند که برهم‌کنش‌ها با سایر مولکول‌های سیگنال رسان را القاء می‌نماید.

یک اتفاق اولیه مشترک در انتقال سیگنال اضافه شدن آنزیماتیک یک واحد فسفات بر روی زنجیرهٔ جانبی آمینواسید در پروتئین سیتوزولی پذیرنده یا در پروتئین‌های دیگر که در سیگنال‌رسانی دخالت دارند، می‌باشد. برخی اوقات یک ریشهٔ فسفات به یک لیپید در قسمت داخلی غشای پلاسمایی اضافه می‌گردد. آنزیم‌هایی که گروه‌های فسفات را به زنجیره‌های جانبی اسید آمینه اضافه می‌نمایند **پروتئین کینازها** نامیده می‌شوند. تعداد زیادی از وقایع آغاز در سیگنال رسانی لنفوسیت وابسته به پروتئین کینازها می‌باشند که واحدهای تیروزین خاصی را فسفریله می‌کنند و در نتیجه این آنزیم‌ها پروتئین تیروزین کینازها نامیده می‌شوند. سایر پروتئین کینازها که در مسیرهای سیگنال رسانی مجزایی دخیل می‌باشند، سرین/ ترئونین کینازها می‌باشند که واحدهای سرین یا ترئونین را فسفوریله می‌نمایند. برخی از آنزیم‌های فعال شده در پایین‌دست پذیرنده‌های سیگنال رسان، سوبستراهای لیپیدی را فسفریله می‌کنند، که به عنوان **لیپید کینازها** شناخته می‌شوند. برای هر کدام از وقایع فسفوریلاسیون، یک فسفاتاز اختصاصی هم وجود دارد که آنزیمی است که قادر به برداشت واحد فسفات بوده و موجب تنظیم سیگنال رسانی می‌شود. این فسفاتازها معمولاً نقش‌های مهاری و مهمی در انتقال سیگنال ایفا می‌نمایند.

فسفوریلاسیون پروتئین‌ها تنها تغییر پس از ترجمه



شکل ۲-۷. گروه‌های اصلی از پذیرنده‌های سیگنال‌رسان در سیستم ایمنی. در این شکل این موارد به تصویر کشیده شده است: یک پذیرنده که از تیروزین کیناز غیر پذیرنده‌ای استفاده می‌نماید، یک پذیرنده که از تیروزین کیناز پذیرنده‌ای استفاده می‌نماید، یک پذیرندهٔ هسته‌ای که به لیگاند مربوط به خود متصل می‌شود و می‌تواند نسخه‌برداری را تحت تأثیر قرار دهد، یک پذیرندهٔ هفت بار عبور کننده از عرض غشاء جفت شده با پروتئین‌های G (GPCR) و ناچ (Notch) که یک لیگاند را روی یک سلول متفاوت شناسایی می‌نماید و سپس این پذیرنده بریده و یک قطعه داخل سلولی (IC Notch) تولید می‌شود و این قطعه می‌تواند وارد هسته شود و نسخه‌برداری ژن‌های هدف خاصی را تحت تأثیر قرار داد. ATP: آدنوزین تری‌فسفات، cAMP: AMP حلقوی.

پیشبرد انتقال سیگنال نمی‌باشد. تعداد زیادی تغییرات دیگر نیز می‌تواند وقایع انتقال سیگنال را تسهیل نماید. یک نوع از تغییرات که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد، افزوده شدن مولکول‌های یوبی‌کوئیتین به صورت کووالان به پروتئین هدف می‌باشد که یا پروتئین‌ها را جهت تخریب آماده می‌کنند یا باعث پیش‌برد انتقال سیگنال در تعداد زیادی از سلول‌ها از جمله در لنفوسیت‌ها می‌شوند. تعداد زیادی از مولکول‌های سیگنال رسان پروتئینی مهم، از طریق اضافه‌شدن لیپیدها دچار تغییر می‌شوند. این تغییر به جایگیری این پروتئین‌ها در یک ناحیه خاصی از غشاء پلاسمایی به منظور برهمکنش کارآمد این مولکول‌ها با سایر مولکول‌های انتقال سیگنال که آنها نیز این میکرودومین (micro-domain) غشایی را هدف قرار داده‌اند، کمک می‌نماید. برخی فاکتورهای نسخه‌برداری به وسیله استیلاسیون از نظر عملکردی تغییر می‌یابند و دمهای N ترمینال هیستون‌ها، می‌تواند به منظور تنظیم بیان ژن، همانندسازی DNA و وقایع نوترکیبی DNA، استیله و متیله شوند.

پذیرنده‌های سلولی براساس مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی مورد استفاده و مسیرهای بیوشیمیایی داخل سلولی که فعال می‌نمایند، در چندین دسته قرار می‌گیرند (شکل ۲-۷):

- برخی پذیرنده‌ها از **تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای**

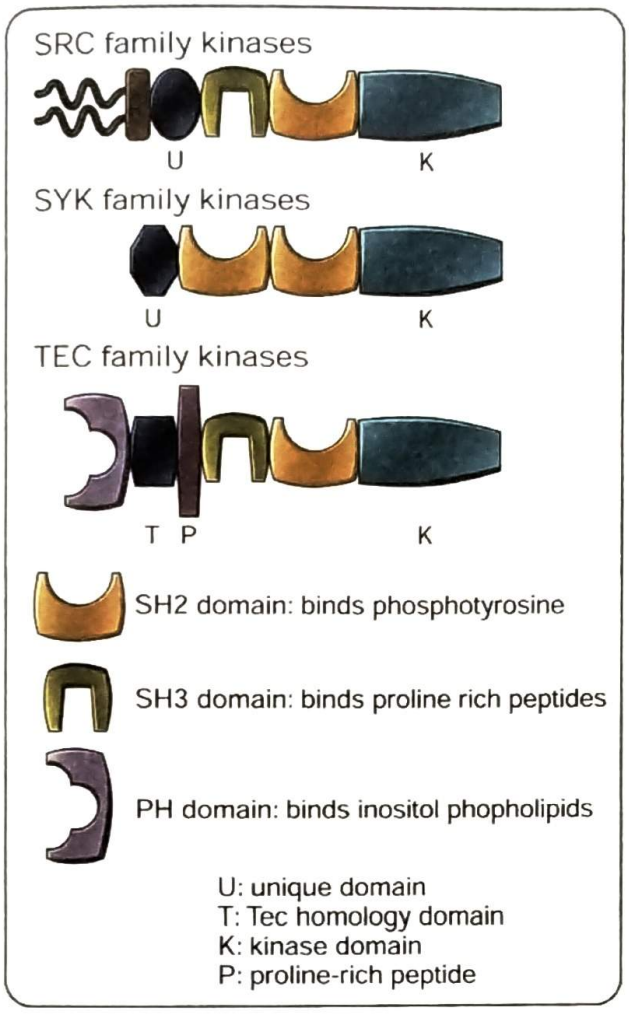
(non-receptor tyrosine kinases) استفاده می‌نمایند. دم‌های سیتوپلاسمی پلی‌پپتیدهای متصل‌شونده به لیگاند در این پذیرنده‌ها، دارای فعالیت کاتالیتیک ذاتی نیستند، اما یک تیروزین کیناز داخل سلولی مجزا در فعال‌شدن پذیرنده از طریق فسفوریلاسیون موتیف‌های اختصاصی موجود بر روی پذیرنده یا بر روی پروتئین‌های دیگر همراه با پذیرنده، مشارکت می‌نماید. پذیرنده‌های ایمنی گروهی خاص از پذیرنده‌ها را شکل می‌دهند که اعضای آن هم آنتی‌ژن و هم بخش FC آنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌کنند. تمام اعضای این خانواده از تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای جهت آغاز سیگنال رسانی استفاده می‌نمایند. افزون بر خانواده پذیرنده‌های ایمنی، برخی از پذیرنده‌های سایتوکاینی که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد، از تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای استفاده می‌نمایند. اینتگرین‌ها، کلیدی‌ترین پذیرنده‌های چسبان در سیستم ایمنی هستند، که احتمالاً از طریق فعال‌سازی تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای سیگنال ارسال می‌نمایند.

- **تیروزین کینازهای پذیرنده‌ای (RTKs) (Receptor Tyrosine Kinases)** پروتئین‌های غشایی اینتگرال می‌باشند که یک دومین (یا دومین‌هایی) تیروزین کیناز داخلی مستقر در دم‌های سیتوپلاسمی پذیرنده را در زمانی که توسط لیگاندهای خارج سلولی چندظرفیتی به صورت اتصال متقاطع به یکدیگر متصل می‌شوند، فعال می‌نمایند. این دسته از پذیرنده‌ها در هماتوپوئز اهمیت دارند اما در فعالسازی لنفوسیت‌ها نقش مرکزی بازی نمی‌کنند. یک نمونه از RTK مرتبط با تشکیل سلول خونی، پروتئین c-Kit می‌باشد. نمونه‌های دیگر RTKs شامل پذیرندهٔ انسولین، پذیرندهٔ فاکتور رشد اپیدرمی و پذیرندهٔ فاکتور رشد مشتق از پلاکت و پذیرندهٔ فاکتور رشد پلاکتی (PDGF) می‌باشند. در مهره‌داران تعداد کمتری از پذیرنده‌ها، دارای دومین کاتالیتیک سیتوزولی هستند که پروتئین‌های هدف روی ریشه‌های سرین یا ترئونین (و نه ریشه‌های تیروزین) را فسفریله می‌کنند. دو مثال از این دسته بعداً در بخشی که راجع به سیگنال‌رسان TGF-β صحبت می‌شود، ارایه خواهد شد.
- **پذیرنده‌های هسته‌ای** معمولاً در هسته مستقر هستند یا به هسته مهاجرت می‌کنند، محلی که در آنجا به عنوان فاکتور نسخه‌برداری فعالیت می‌کنند. اتصال یک لیگاند محلول در چربی به پذیرندهٔ هسته‌ای مربوط به خود باعث فعال کردن پذیرنده جهت القاء یا سرکوب نسخه‌برداری می‌شود. پذیرنده‌های هسته‌ای هورمونی همچون پذیرندهٔ ویتامین D و پذیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید می‌توانند بلوغ و فعال‌سازی سلول‌های سیستم ایمنی و تعدیل بیان ژن‌های سایتوکاینی را تحت تأثیر قرار دهند.
- **پذیرنده‌های جفت شده با پروتئین G** [(GPCRs) G-protein-coupled receptors] از طریق فعال کردن پروتئین‌های متصل شونده به GTP (G protein) عمل می‌کنند. این پذیرنده‌ها پلی‌پپتیدهایی هستند که هفت بار از عرض غشاء پلاسمایی عبور می‌نمایند، به همین دلیل گاهی اوقات پذیرنده‌های سرپنتین (serpentine) یا هفت بار گذرنده از غشاء نامیده می‌شوند. تغییر ساختار فضائی القاءشده توسط اتصال لیگاند به این نوع از پذیرنده‌ها، اجازهٔ فعال‌شدن یک پروتئین G هتروتریمر همراه را از طریق تعویض GDP متصل به آن با GTP صادر می‌نماید. پروتئین G فعال شده باعث آغاز وقایع سیگنال رسانی پایین‌دست می‌شود. نمونه‌هایی از این دسته از پذیرنده‌ها که مرتبط با ایمنی و التهاب می‌باشند شامل پذیرنده‌های لکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، هیستامین، قطعات C3a و C5a کمپلمان، پپتید فرمیل، پپتیدهای باکتریایی حاوی فرمیل و همهٔ کموکاین‌ها هستند (فصل ۳ را ببینید). انواع مختلف پروتئین‌های G متصل به GPCR های مختلف، اعمال اجرائی پایین دستی متفاوتی را فعال یا مهار می‌نمایند. دو آنزیم اصلی که توسط GPCR ها فعال می‌شوند شامل آدنیلات سیکلاز، که ATP را به مولکول اجرایی cAMP تبدیل می‌کند که قادر به فعال‌کردن پاسخ‌های سلولی متعدد است، و فسفولیپاز C که محرک چندین سیگنال است که بعداً در مورد آن بحث خواهد شد.
- **کلاس‌های دیگر پذیرنده‌ها** مدت‌هاست که اهمیت‌شان در تکامل جنینی و در برخی بافت‌های بالغ

شناخته شده است و اعمال آنها در سیستم ایمنی اخیراً بیشتر آشکار شده است. پروتئین‌های پذیرندهٔ خانوادهٔ **ناچ (Notch)** (شکل ۲-۷ را مشاهده نمائید) در تکامل گونه‌های وسیعی دخیل می‌باشند. واکنش لیگاندهای اختصاصی با پذیرنده‌های این خانواده باعث شکست پروتئولیتیکی پذیرنده و جابجایی هسته‌ای دومین سیتوپلاسمی بریده شده (ناچ داخل سلولی) می‌شود که به عنوان جزئی از یک مجموعهٔ نسخه‌برداری عمل می‌نماید. پروتئین‌های ناچ در تعیین سرنوشت سلول در طی تکامل لنفوسیت مشارکت می‌نمایند (فصل ۸ را ببینید) و همچنین فعال‌شدن لنفوسیت‌های بالغ را تحت تأثیر قرار می‌دهند. گروهی از لیگاندها با نام پروتئین‌های **Wnt** می‌توانند بر روی تولید لنفوسیت‌ها (lymphopoiesis) تأثیر بگذارند (نام عمدهٔ پروتئین‌های دخیل در سیگنال‌رسانی معمولاً براساس روش کشف آنها است لذا عملکردشان را منعکس نمی‌کند، بنابراین ما از علائم اختصاری عمومی پذیرفته شده استفاده خواهیم کرد نه نام کامل آنها). سیگنال رسانی از طریق پذیرنده‌های غشاءگذر این پروتئین‌های Wnt، می‌تواند سطوح **بتا ـ کاتنین** (β-catenin) را افزایش دهد که می‌تواند وارد هسته شده و فاکتورهای نسخه‌برداری را فعال کند در نتیجه به تکامل سلول T و B کمک می‌نماید (در فصل ۸ بحث خواهد شد). تعداد زیادی از پذیرنده‌های سیگنال رسان دیگر و مسیرهای سیگنال رسانی که اولین بار در جمعیت سلول‌های غیرایمنی، کشف شدند، هم اکنون در ارتباط با بیولوژی لنفوسیت‌ها مطالعه گردیده‌اند. ما در این فصل همهٔ این مسیرهای سیگنال رسانی را بررسی نخواهیم کرد.

پروتئین‌ها و آداپتورهای سیگنال‌رسان چند زیرواحدی (modular)

مولکول‌های سیگنال رسان اغلب متشکل از واحدهای مجزائی module می‌باشند که هر یک دارای عملکرد اختصاصی اتصال شونده یا کاتالیتیکی هستند. مفهوم مولکول‌های سیگنال‌رسان چند واحدی به بهترین شکل از طریق مطالعه تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای شرح داده شده‌اند. ساختار چند واحدی چندین خانواده از تیروزین

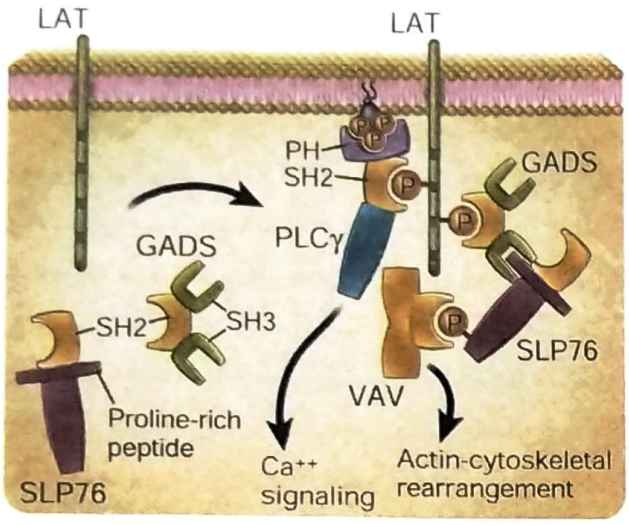


شکل ۳-۷. ساختار چندواحدی تیروزین کینازها که فعال‌شدن لنفوسیت را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این واحدها شامل دومین‌های SH2 که به پلی‌پپتیدهای حاوی فسفوتیروزین اختصاصی متصل می‌شوند، دومین‌های SH3 که توالی‌های غنی از پرولین را در پلی‌پپتیدها شناسایی می‌نمایند، دومین‌های PH که PIP3 یا سایر لیپیدهای مشتق از فسفاتیدیل اینوزیتول را شناسایی می‌کنند و دومین‌های شبه TEC در تیروزین کینازهای خانوادهٔ TEC می‌باشند. خانواده‌های تیروزین کیناز ترسیم شده در شکل، تیروزین کینازهای خانوادهٔ SRC شامل c-SRC، LYN، FYN و LCK؛ کینازهای خانوادهٔ SYK شامل SYK و ZAP70 و کینازهای خانوادهٔ TEC شامل TEC، BTK و ITK می‌باشند.

کینازهایی که در سیستم ایمنی با اهمیت هستند در شکل ۳-۷ نمایش داده شده است. همولوگ سلولی پروتئین تغییرشکل دهندهٔ ویروس سارکومای Rous (Rous sarcoma virus) که c-SRC نامیده می‌شود، نمونه اصلی که

از نظر ایمونولوژی اهمیت دارد از تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای با عنوان **کینازهای خانوادهٔ SRC** می‌باشد. c-SRC حاوی چندین دومین متفاوت می‌باشد. ۲ عدد از آنها **دومین‌های مشابه SRC نوع ۲** (SRC homology (SH2) (2 و **دومین‌های مشابه SRC نوع ۳** (SRC (SH3) homology 3) نام دارند که اتصال به سایر پروتئین‌های سیگنال‌رسان را میانجی‌گری می‌کنند. c-SRC همچنین حاوی یک دومین تیروزین کینازی کاتالیتیک و یک دومین لیپیدی اضافی در قسمت N- ترمینال خود است که اضافه‌شدن کووالانی مولکول میریستیک اسید به پروتئین را تسهیل می‌نماید. میریستات به قرارگیری کینازهای خانوادهٔ SRC در غشاء پلاسمایی کمک می‌نماید.

دومین‌های SH2 حدوداً متشکل از ۱۰۰ اسید آمینه می‌باشند که در یک ساختار فضایی ویژه‌ای پیچ خورده‌اند و به پپتیدهای حاوی فسفوتیروزین در پروتئین‌های متنوعی متصل می‌شوند. در سیگنال رسانی پذیرندهٔ آنتی‌ژن، کینازهای خانوادهٔ SRC، واحدهای تیروزین موجود در موتیف‌های خاصی از دم‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های موجود در مجموعه پذیرنده را فسفریله می‌نمایند (بعداً شرح داده می‌شود). سپس این موتیف‌های فسفوتیروزین موجود در کمپلکس پذیرندهٔ آنتی‌ژنی، به عنوان محل اتصال برای دومین‌های SH2 موجود در تیروزین کینازهای خانوادهٔ SYK به نام‌های SYK و ZAP70 بکار گرفته می‌شوند (شکل ۳-۷). به کارگیری SYK یا ZAP70 در کنار پذیرندهٔ آنتی‌ژنی از طریق برهم‌کنش اختصاصی دومین SH2 ـ فسفوتیروزین، یک مرحلهٔ کلیدی در القای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها با واسطهٔ آنتی‌ژن می‌باشد. دومین‌های SH3 نیز حدود ۱۰۰ اسید آمینه طول دارند و این دومین‌ها واسطه برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین از طریق اتصال به نواحی غنی از پرولین اما بدون فسفریله شدن، در پروتئین‌های خاصی می‌باشند. نوع دیگری از دومین چندواحدی، دومین شبه پلکسترین (pleckstrin homology (PH) domain) نامیده می‌شود که می‌تواند فسفولیپیدهای خاصی را شناسایی نماید. دومین‌های PH در تعدادی از مولکول‌های سیگنال رسان از جمله تیروزین کیناز BTK خانوادهٔ TEC، فسفاتیدیل اینوزیتول تری‌فسفات (PIP3) را شناسایی می‌نمایند. PIP3 یک بخش لیپیدی (lipid moiety) در قسمت داخلی غشاء



شکل ۴-۷. آداپتورهای منتخب که در فعال‌شدن لنفوسیت مشارکت می‌نمایند. در قسمت سمت چپ، LAT، یک پروتئین غشایی اینتگرال که به عنوان یک آداپتور عمل می‌نماید و دو آداپتور سیتوزولی GADS و SLP76 در یک سلول T غیرفعال نشان داده شده‌اند. در قسمت سمت راست، پس از فعال‌شدن سلول T، تیروزین LAT فسفوریله شده و PLCγ (که به طور همزمان به فسفولیپید غشایی فسفاتیدیل اینوزیتول تری‌فسفات یا PIP_3 متصل می‌شود) و آداپتور GADS فراخوانده می‌شود. هر دوی این مولکول فرا خوانده شده دارای دومین‌های SH2 می‌باشند. یک توالی غنی از اسید آمینه پرولین در SLP76 با یک دومین SH3 در GADS همراه می‌شود و SLP76 دارای تیروزین فسفوریله، VAV را فرا می‌خواند. LAT, Linker for activation of T cells; PH, pleckstrin homology; PLCγ, phospholipase Cγ; SH, SRC homology

پلاسمایی می‌باشد.

پروتئین‌های آداپتور به عنوان مراکز hubs مولکولی عمل می‌نمایند که به صورت فیزیکی به آنزیم‌های مختلفی متصل هستند و پیوستگی کمپلکس‌هایی از مولکول‌های سیگنال رسان را افزایش می‌دهند. آداپتورها ممکن است به شکل پروتئین‌های غشایی اینتگرال مانند LAT (شکل ۴-۷) باشند یا ممکن است پروتئین‌های سیتوزولی همچون BLNK، SLP76 و GADS باشند. یک آداپتور شاخص حاوی تعدادی دومین اختصاصی همچون دومین‌های درگیر با SH2 و SH3 (انواع بسیار زیادی از دومین‌های چندواحدی وجود دارند که در این جا به آنها اشاره

نمی‌شود) است که برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین را میانجی‌گری می‌نمایند. آداپتورها اغلب حاوی نواحی غنی از پرولین می‌باشند که می‌توانند به سایر پروتئین‌های دارای دومین‌های SH3 متصل شوند و همچنین آنها اغلب دارای واحدهای تیروزین هستند که توسط تیروزین کینازها فسفوریله شده و به عنوان محل قرارگیری (docking site) برای سایر مولکول‌های سیگنالینگ بکار گرفته می‌شوند. واحدهای اسید آمینه مجاور یک تیروزین فسفوریله شده، تعیین می‌کند که کدام یک از دومین‌های اختصاصی SH2 حاوی پروتئین به آن جایگاه متصل شود. برای مثال یک تیروزین کیناز آغاز کننده یا بالادست ممکن است یک موتیف YxxM (Y نشان دهندهٔ تیروزین، M نشان دهندهٔ متیونین و x نشان دهندهٔ هر نوع اسید آمینه‌ای است) را در یک پروتئین آداپتور فسفریله کند و این واقعه ممکن است اجازه اتصال به یک دومین SH2 در کیناز لیپیدی فسفاتیدیل اینوزیتول ـ ۳ کیناز (PI3-kinase) را بدهد. اما سایر پروتئین‌های دارای دومین‌های SH2 متفاوت (حتی اگر تفاوت جزئی باشد) که برای موتیف فسفریلهٔ YXXM اختصاصی نیستند را فراخوانی نمی‌کند. یک توالی غنی از پرولین در پروتئین آداپتور مشابه، ممکن است منجر به اتصال اختصاصی آن به دومین SH3 در یک تیروزین کیناز خاص شود. بنابراین فسفوریله‌شدن تیروزین آداپتور باعث قرارگیری یک تیروزین کیناز و PI3 ـ کیناز در مجاور یکدیگر شده، که این منجر به فسفوریله‌شدن و فعال‌شدن PI3 ـ کیناز خواهد شد. در نتیجه انتقال سیگنال می‌تواند به عنوان نوعی از پدیدهٔ شبکه اجتماعی (social networking) تشبیه شود. سیگنال نخستین (برای نمونه فسفوریله‌شدن تیروزین) باعث این می‌شود که پروتئین‌ها مجاور یکدیگر در مراکز معینی (آداپتورها) قرار گیرند و باعث فعال‌شدن آنزیم‌های خاصی شوند که در نهایت جایگیری هسته‌ای یا فعالیت فاکتورهای نسخه‌برداری پائین دست اختصاصی را تحت تأثیر قرار می‌دهند یا وقایع دیگر سلولی همچون پلی‌مریزه‌شدن اکتین را القاء می‌نمایند.

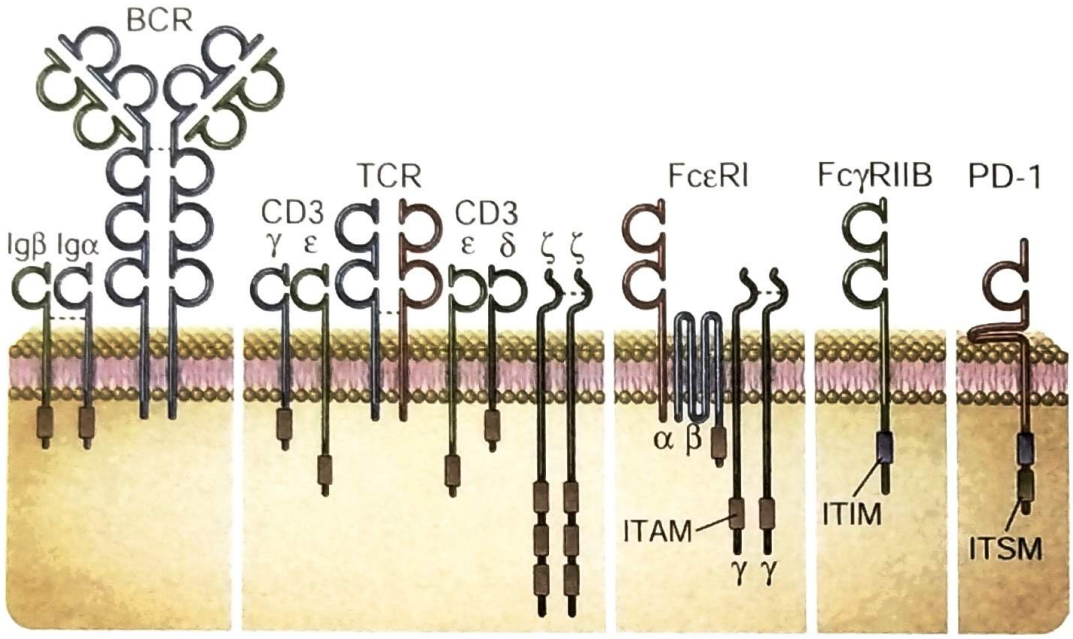
جداسازی فاز پروتئین‌های سیگنالینگ

یک اصل اساسی در انتقال سیگنال، تشکیل مجموعه‌هایی از مولکول‌های سیگنال‌رسان فعال شده است که در یک مرحلهٔ متفاوت از ماده، شبیه شکل گرفتن قطره روغن در آب، به قطرات کوچک تبدیل می‌شوند. پروتئین‌های جدا شده از فاز پس از آنکه به هم نزدیک شده و چگالی‌شان زیاد می‌شود، سیگنال‌ها را به طور مؤثر آغاز، تقویت و منتشر می‌کنند. جداسازی فاز امروزه به عنوان یک مکانیسم اساسی بیولوژیک شناخته می‌شود که در آن مولکول‌های فعال مجزا در یک فاز متفاوت از ساختارهای مجاور تشکیل دهندهٔ سلول مونتاژ می‌شوند. این فرایند در بسیاری از واکنش‌ها از جمله سیگنال‌رسانی و رونویسی اهمیت دارد اما محدود به آنها نیست. این پروسه همچنین در مونتاژ آداپتورها پس از سیگنال‌رسانی پذیرندهٔ سلول T (TCR)، فعال‌شدن گیرنده‌های سیتوزولی برای اسیدهای نوکلئیک و شکل‌گیری اینفلامازوم‌ها دخالت دارد.

خانواده پذیرندهٔ ایمنی

پذیرنده‌های ایمنی، خانوادهٔ منحصر به فردی از مجموعه‌های پذیرنده‌ای می‌باشند که عمدتاً از پروتئین‌های غشایی اینتگرال ابرخانوادهٔ ایمونوگلبولین (Ig) تشکیل می‌شوند که در شناسایی لیگاند نقش دارند، این پروتئین‌ها همراه با سایر پروتئین‌های سیگنال رسان غشاءگذر هستند که دارای موتیف‌های حاوی تیروزین در دم‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشند (شکل ۵-۷). اگرچه اجزاء سیگنال رسانی به طور کلی از پروتئین‌های دخیل در شناسایی لیگاند متمایز می‌باشند اما در تعداد اندکی از اعضاء خانواده، پذیرنده، متشکل از یک زنجیرهٔ منفرد می‌باشد که در آن دومین خارج سلولی دخیل در شناسایی لیگاند و دم سیتوپلاسمی حاوی واحدهای تیروزین است که در انتقال سیگنال مشارکت می‌نماید. به طور کلی پروتئین‌های سیگنال رسان خانوادهٔ پذیرنده ایمنی اغلب در مجاور تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای خانوادهٔ SRC قرار دارند که دارای لنگرهای لیپیدی در انتهای N ـ ترمینال هستند و باعث اتصال آنها به قسمت داخلی غشاء پلاسمایی می‌شوند.

پروتئین‌های سیگنال رسان خانوادهٔ پذیرندهٔ ایمنی حاوی یکی از سه نوع موتیف سیتوپلاسمی حاوی تیروزین می‌باشند، یکی موتیف فعال‌سازی و دیگری مهاری و نوع سوم، آنهایی که با توجه به نوع سلول و پذیرندهٔ خاص



شکل ۵-۷. اعضاء انتخابی خانوادهٔ پذیرندهٔ ایمنی. پنج عضو انتخابی خانوادهٔ پذیرندهٔ ایمنی ترسیم شده‌اند. به طور نمونه پذیرنده‌های ایمنی که سلول‌های ایمنی را فعال می‌نمایند دارای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی مجزا برای شناسایی و زنجیره‌های پلی‌پپتیدی همراه حاوی ITAM های سیتوزولی می‌باشند. نمونه‌های نشان داده شده شامل پذیرندهٔ سلول B (BCR)، پذیرندهٔ سلول T (TCR) و پذیرندهٔ با میل پیوندی بالا برای IgE (FcεRI) می‌باشند. پذیرنده‌های مهاری در سیستم ایمنی به طور معمول دارای موتیف‌های ITIM روی قسمت سیتوزولی زنجیره مشابه می‌باشند که از دومین خارج سلولی جهت شناسایی لیگاند استفاده می‌نماید. پذیرنده مهاری نشان داده شده، FcγRIIB روی سلول‌های B و سلول‌های میلوئید یافت می‌شود. رسپتور مهاری PD-1 روی سلول‌های T، همچنین دارای موتیف ITSM در دم سیتوزولی خود می‌باشد. Ig, Immunoglobulin; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif

ایمنی‌شان، هم فعالیت فعال‌کنندگی دارند و هم فعالیت مهاری (شکل ۵-۷ را ببینید). موتیف فعال‌سازی با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی **(immunoreceptor tyrosine-based activating motifs)**، **ITAM ها** درون پذیرنده‌های دخیل در فعال‌شدن سلول و پروتئین‌های مربوطه یافت می‌شوند و دارای توالی $YxxL/I(x)_{6-8}YxxL/I$ می‌باشند به طوری که Y نشان‌دهندهٔ اسید آمینه تیروزین، L نشان دهندهٔ لوسین، I نشان دهندهٔ ایزولوسین و x نشان دهندهٔ هر نوع اسید آمینه‌ای است. هر دو زیرواحد تیروزین موجود در موتیف‌های ITAM می‌توانند، توسط کینازهای خانوادهٔ SRC، زمانی که پذیرنده‌های ایمنی توسط لیگاندهایشان فعال می‌شوند، فسفوریله شوند. ITAM های دارای تیروزین فسفوریله SYK یا ZAP70 را فرا می‌خوانند. این تیروزین کینازها حاوی دومین‌های تکراری SH2 می‌باشند که هر کدام به یکی از دو موتیف فسفوریله YxxL/I در ITAM متصل می‌شوند. اتصال کیناز Syk یا ZAP70 به یک ITAM فسفریله شده باعث تغییر ساختار فضائی می‌شود که کیناز را فعال کرده، منجر به وقایع سیگنال‌رسانی اضافی می‌شود که موجب فعال‌شدن سلول ایمنی می‌شود. برخی از پذیرنده‌های ایمنی، پاسخ‌های سلولی را مهار می‌نمایند و زنجیره‌های سیگنال رسان این پذیرنده‌ها دارای موتیف حاوی تیروزین که تا حدودی متفاوت می‌باشند که به نام **موتیف‌های مهاری با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif)** **ITIM** نامیده می‌شوند؛ این موتیف‌ها دارای توالی محافظت شده V/L/IxYxxL می‌باشند که V نشان دهندهٔ والین است. ITIM های فسفوریله شده، تیروزین فسفاتازها یا لیپیداینوزیتول فسفاتازها را به کار می‌گیرند که آنزیم‌هایی

هستند که واحدهای فسفات را از بخش‌های فسفوتیروزین یا از برخی لیپید فسفات‌ها برمی‌دارند و در نتیجه فعال‌شدن پذیرندهٔ ایمنی براساس ITAM را ضعیف می‌نمایند. پذیرنده‌های خاصی حاوی یک موتیف سیتوزولی به نام **ITSM** (Immunoreceptor tyrosine-based switch motif) هستند که دارای توالی محافظت شده TXYXXV/I می‌باشند. همان‌گونه که در مورد ITSM موجود در دم سیتوپلاسمی PD-1 دیده می‌شود، این موتیف گاهی می‌تواند به صورت مهاری عمل کرده و دومین SH2 حاوی تیروزین فسفاتاز را فراخوانی کند. به این موتیف، موتیف سوئیچ گفته می‌شود زیرا در برخی از پذیرنده‌ها (برای مثال خانوادهٔ SLAM) این موتیف می‌تواند بین اتصال به تیروزین فسفاتاز SHP2 و اتصال به تیروزین کینازها نظیر FYN، بسته به وجود یا عدم وجود مولکول آداپتوری به نام SAP (SLAM-associated protein) سوئیچ نماید. از این رو، ITSM می‌تواند هر دو عملکرد مهاری و فعالی را میانجی‌گری کند.

اعضاء خانوادهٔ پذیرندهٔ ایمنی شامل پذیرنده‌های آنتی‌ژنی روی هر دو سلول B و T، پذیرندهٔ Fc روی سلول‌های B، سلول‌های میلوئیدی و ماست‌سل‌ها و پذیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری روی سلول‌های NK، B و T می‌باشند (شکل ۵-۷). پروتئین‌های شناسایی کننده بسیاری از پذیرنده‌های فعال کننده در سیستم ایمنی، فاقد موتیف‌های سیگنال‌رسانی در دم سیتوزولی خود می‌باشند اما با تشکیل تجمعاتی در حضور پروتئین‌های حاوی ITAM، به انتقال سیگنال به واسطهٔ تجمعات شکل گرفته کمک می‌کنند. این پروتئین‌های سیگنال‌رسان شامل زنجیرهٔ زتا (ζ) و پروتئین‌های CD3 مجموعه پذیرندهٔ سلول T (TCR)، پروتئین‌های Igα و Igβ همراه با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی در سلول‌های B و اجزاء چندین پذیرندهٔ Fc و پذیرندهٔ فعال‌کنندهٔ NKG2D روی سلول‌های NK می‌باشند (فصل ۴ را ببینید). چندین پذیرنده مهاری شامل CD22 روی سلول‌های B، FcγRIIB روی سلول‌های B و سایر سلول‌ها و چندین پذیرنده مهاری سلول NK می‌باشند که حاوی ITIM در دومین‌های سیتوپلاسمی هستند. رسپتور مهاری PD-1 در سلول‌های T حاوی موتیف‌های ITSM و ITIM در دم خود می‌باشند.

ویژگی‌های عمومی سیگنال‌رسانی در پذیرنده‌های آنتی‌ژن

انتقال سیگنال در پایین‌دست پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و T با ترتیب مشابهی از وقایع، مشخص می‌شوند، که شامل موارد زیر می‌باشد:

- اتصال پذیرنده به لیگاند باعث تجمع پذیرنده‌ها توسط لیگاندهای چندظرفیتی شده و منجر به فعال‌شدن کیناز خانوادهٔ SRC همراه خواهد شد. در برخی موارد، یک کیناز SRC با پذیرنده و پروتئین‌های مرتبط با آن مجاور می‌گردد. اتصال پذیرنده به لیگاند همچنین القاکنندهٔ بازشدن تاخوردگی (unfolding) دم سیتوپلاسمی زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی می‌شود که جزئی از پذیرنده می‌باشد. این تغییر شکل فضایی به واحدهای تیروزین از قبل مخفی شده موتیف ITAM سیتوزولی، این اجازه را می‌دهد تا جهت فسفریله‌شدن توسط کیناز خانواده SRC در دسترس قرار بگیرند.
- کیناز خانوادهٔ SRC فعال، تیروزین‌های در دسترس را در ITAM های پروتئین‌های سیگنال رسان که جزئی از مجموعه پذیرنده می‌باشند، فسفوریله می‌نماید.
- دو تیروزین فسفوریله در یک ITAM منفرد، توسط کینازهای SRC و یا ZAP70 از طریق دومین‌های تکراری SH2 شناسایی می‌شوند. هر یک از دومین‌ها به یک فسفوتیروزین ITAM متصل می‌شوند.
- فراخوانی SYK یا ZAP70 به ITAM فسفوریله شده، باعث فعال‌شدن این تیروزین کیناز و سپس فسفوریله‌شدن تیروزین موجود در چندین پروتئین آداپتور و آنزیم‌های فعال‌کنندهٔ مسیرهای سیگنال‌رسان مشخصی در پائین دست پذیرنده ایمنی می‌شود.

این ترتیب وقایع بعداً با جزئیات بیشتر در مفهوم سیگنال رسانی پذیرندهٔ سلول T و B در این فصل شرح داده می‌شود.

تغییرات در قدرت سیگنال‌رسانی TCR و BCR پاسخ‌های لنفوسیت‌ها را در طی تکامل و فعال‌شدن آنها تحت تأثیر قرار می‌دهد. به عبارت دیگر حضور تعداد متفاوت از مولکول‌های سیگنال رسان فعال القاءشده توسط

پذیرنده‌های متصل شده به آنتی‌ژن، به طرق مختلف توسط لنفوسیت‌ها تفسیر می‌شود. برای مثال، در طی تکامل لنفوسیت‌ها، سیگنال‌رسانی ضعیف پذیرندهٔ آنتی‌ژن جهت بقای کلون‌های دارای پذیرندهٔ عملکردی (گزینش مثبت) و سیگنال‌رسانی قوی جهت القای آپوپتوز در کلون‌های دارای پذیرنده‌های خودواکنشگر (گزینش منفی) ضروری می‌باشد. در لنفوسیت‌های بالغ، معمولاً سیگنال‌رسانی قوی منجر به گسترش کلون و تمایز لنفوسیت‌های بکر و کسب عملکردهای مربوط به دفاع میزبان به واسطه لنفوسیت‌های مجری می‌گردد.

سیگنال رسانی پذیرنده آنتی ژنی توسط سه مکانیسم که مخصوص این دسته از پذیرنده‌ها می‌باشند، تعدیل و تنظیم می‌شود. برخی از مکانیسم‌ها شرح داده شده‌اند.

- ***استفاده پیش‌رونده از ITAM.*** یکی از راه‌های احتمالی که مقادیر خروجی سیگنال توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی تغییر می‌کند، فسفوریله‌شدن تعداد متفاوتی از تیروزین‌های ITAM پس از اشغال پذیرنده است. کمپلکس TCR دارای ۶ زنجیرهٔ سیگنال رسان و ۱۰ عدد ITAM می‌باشد و تعداد بیشتری از ITAM ها زمانی که آنتی‌ژن قویتر و طولانی‌تر به TCR متصل شود، ممکن است فسفریله شوند. در نتیجه تعداد ITAM های فسفوریله شده یک تفسیر سیتوزولی از قدرت آنتی‌ژنی است که به TCR متصل می‌شود و میل پیوندی آنتی‌ژن می‌تواند طبیعت پاسخ سلولی را تحت تأثیر قرار دهد. BCR فقط دارای دو ITAM است اما به دلیل این که این تعداد هنگامی که چندین پروتئین پذیرنده توسط آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی اتصال متقاطع می‌یابد، افزایش می‌یابد، لذا میزان اتصال متقاطع توسط آنتی‌ژن‌ها، تعداد ITAM هایی که مورد استفاده قرار می‌گیرند را تعیین می‌نماید؛ در نتیجه پاسخ‌های متفاوتی در مقابل آنتی‌ژن‌های با میل‌های پیوندی و ظرفیت‌های متفاوت، تولید می‌شود.
- ***افزایش فعال‌شدن سلولی توسط کمک پذیرنده‌ها.*** ***کمک پذیرنده (coreceptor)***، یک پروتئین سیگنال رسان غشاءگذر بر روی یک لنفوسیت می‌باشد که فعال‌شدن پذیرنده آنتی‌ژنی را از طریق اتصال همزمان به کمپلکس آنتی‌ژنی مشابه شناسایی شده توسط پذیرندهٔ آنتی‌ژنی، تسهیل می‌نماید. کمک پذیرنده آنزیم‌های سیگنال‌رسان متصل به دم سیتوپلاسمی خود را فرا می‌خواند و در نتیجه می‌توانند فسفوریلاسیون ITAM و فعال‌شدن پذیرنده آنتی‌ژن را زمانی که آنتی‌ژن، کمک‌پذیرنده را در مجاورت پذیرنده آنتی‌ژن قرار می‌دهد، تسهیل نماید. کمک پذیرنده‌های موجود بر روی سلول‌های T، همان پروتئین‌های CD4 و CD8 می‌باشند که دو زیرردهٔ مجزا از نظر عملکرد هستند. پذیرنده نوع ۲ کمپلمان (CR2/CD21) یک کمک پذیرنده بر روی سلول‌های B می‌باشد (فصل ۱۲ را ببینید).
- ***تعدیل سیگنال رسانی از طریق پذیرنده‌های مهاری.*** مهمترین **پذیرنده‌های مهاری** در سلول‌های T شامل CTLA-4 و PD-1 می‌باشند، در حالی که پذیرنده‌های مهاری مهم در سلول‌های B از میان سایر پذیرنده‌ها، CD22 و FcγRIIB می‌باشند. نقش این مهارکننده‌ها بعداً در این فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

علاوه بر این، سیگنال‌های پذیرنده آنتی‌ژنی در برخی شرایط، با سیگنال‌های حاصل از پروتئین‌هایی به نام **پذیرنده‌های کمک تحریکی** (costimulatory receptor) همکاری می‌نمایند و سطح دیگری از کنترل را به روند فعال‌شدن لنفوسیت اضافه می‌کنند. این روند برای فعال‌شدن سلول T به بهترین حالت مستندسازی شده است. پذیرنده‌های کمک تحریکی به اصطلاح «سیگنال دوم» را برای لنفوسیت‌ها فراهم می‌نمایند (شناسایی آنتی‌ژن سیگنال اول می‌باشد) و تضمین می‌نماید که پاسخ‌های ایمنی در شرایط بهینه، توسط پاتوژن‌های عفونی و مواد شبه میکروب القاء شود که عوامل القاء کننده و فعال کننده کمک محرک‌ها هستند (شکل ۱۹-۴ و ۳-۹ را ببینید). برخلاف کمک پذیرنده‌ها (coreceptor)، پذیرنده‌های کمک تحریکی به همان آنتی‌ژن‌هایی که توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی شناسایی می‌شود، متصل نمی‌شوند؛ بلکه عمدتاً به لیگاندهایی کاملاً متمایز در سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن متصل می‌شوند که توسط عوامل پاتوژن و سایر تهدیدات بالقوه خطرناک القاء می‌گردند. سیگنال‌های خروجی در پایین

دست پذیرنده‌های کمک تحریکی با سیگنال‌های حاصل از پذیرندهٔ آنتی‌ژن همکاری کرده تا لنفوسیت‌ها به طور کامل فعال شوند. پذیرندهٔ کمک تحریکی شاخص روی سلول‌های T، CD28 است که زمانی فعال می‌گردد که به مولکول‌های کمک تحریکی B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) بیان شده روی سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن (APC) متصل شوند (فصل ۹ را ببینید).

بحث پیرامون اصول کلی سیگنال‌رسانی در سیستم ایمنی، زمینه را برای بررسی جزئیات بیشتر مسیرهای اختصاصی در سلول‌های B و T توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و سایر محرک‌ها، فراهم می‌سازد.

کمپلکس پذیرنده سلول T و سیگنال رسانی سلول T

TCR در اوایل دهه ۱۹۸۰، تقریباً همزمان با تعریف ساختار مولکول‌های MHC متصل به پپتید، که لیگاندهای سلول T می‌باشند، کشف شد (فصل ۶ را ببینید). روش‌های مورد استفاده در شناسایی پروتئین‌های TCR و ژن‌های کد کننده آن بر پایه فرضیه شباهت آنها به پروتئین‌ها و ژن‌های ایمونوگلبولین متکی بودند. ما اکنون می‌دانیم که TCRها مشابه آنتی‌بادی‌ها هستند اما تفاوت‌های مهمی بین این دو نوع از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی وجود دارد (جدول ۱-۷).

پذیرنده آنتی‌ژنی سلول T

پذیرنده آنتی‌ژنی سلول‌های T یا‌ریگر $CD4^+$ و CTLهای $CD8^+$ محدود به MHC، شامل هتروداِیمری از دو زنجیره پلی‌پپتیدی غشاءگذر به نام‌های TCR α و β می‌باشند که از طریق پیوندهای دی‌سولفیدی کووالان بین واحدهای سیستئین خارج سلولی به همدیگر متصل شده‌اند (شکل ۶-۷). سلول‌های T بارز کنندهٔ این نوع از TCR، سلول‌های $T\alpha\beta$ نامیده می‌شوند. نوع دیگری از TCR که کمتر رایج می‌باشد از زنجیره‌های TCR γ و δ تشکیل شده است و سلول‌هایی که این TCR بر سطحشان بارز می‌شود سلول‌های T $\gamma\delta$ نام دارند. هر زنجیره α و هر زنجیره TCR β شامل یک دومین متغیر (V) شبه ـ Ig در انتهای آمینی، یک دومین ثابت (C) شبه ـ Ig، یک ناحیهٔ غشاء گذر هیدروفوبیک و یک ناحیه کوتاه سیتوپلاسمی می‌باشد.

بنابراین، بخش خارج سلولی هتروداِیمر TCR $\alpha\beta$ دارای تشابه ساختاری با قطعه اتصال به آنتی‌ژن (Fab) یک مولکول Ig است که از مناطق V و C زنجیره سبک و منطقهٔ V و اولین منطقهٔ C زنجیره سنگین تشکیل شده است (فصل ۵ را ببینید).

نواحی V زنجیره‌های TCR α و β شامل توالی‌های اسید آمینه‌ای کوتاهی هستند که در TCRهای مختلف با هم متفاوتند و تشکیل‌دهندهٔ مناطق بسیار متغیر و یا نواحی شاخص‌های ـ مکمل (CDRs) می‌باشند. سه CDR زنجیره α در مجاورت سه منطقه مشابه در زنجیره β قرار گرفته و بخشی از TCR را که به صورت اختصاصی، کمپلکس پپتید ـ MHC را شناسایی می‌کند، تشکیل می‌دهند (شکل ۷-۷). هر زنجیره TCR، همانند زنجیره‌های سبک و سنگین Ig به وسیلهٔ چندین قطعه ژنی کد می‌شوند که در طی بلوغ لنفوسیت‌های T، بهم متصل می‌گردند (فصل ۸ را ببینید).

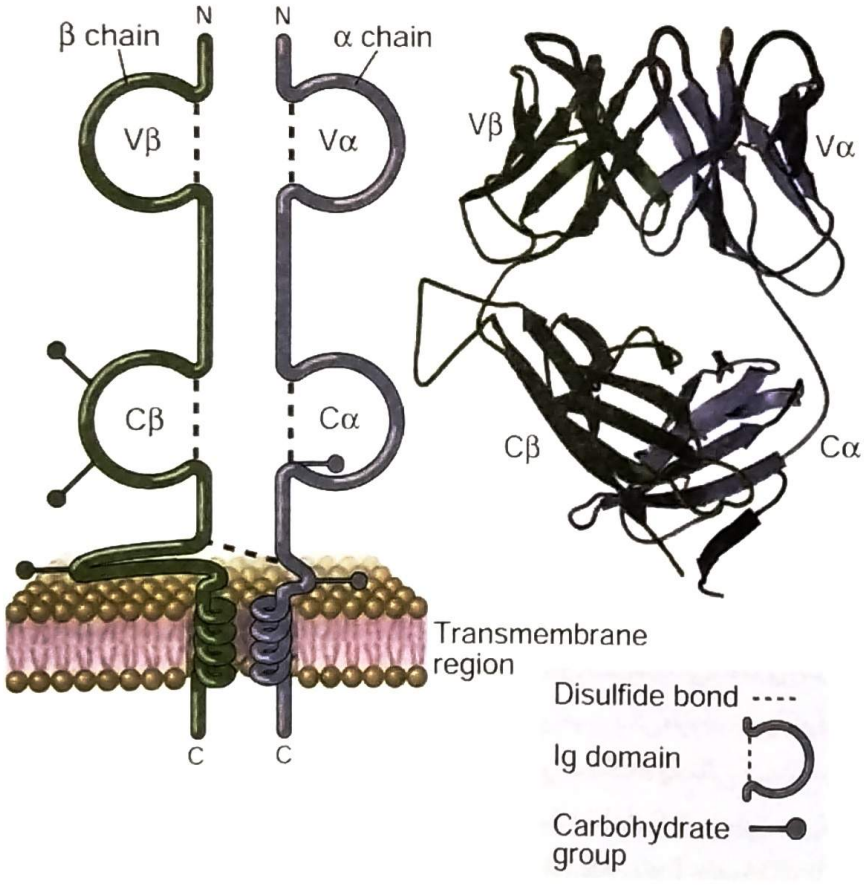
نواحی C هر دو زنجیره α و β منتهی به یک ناحیهٔ لولای کوتاه متشکل از واحدهای سیستئین می‌شوند که در تشکیل پیوند دی‌سولفیدی جهت اتصال دو زنجیره شرکت می‌کنند. به دنبال هر ناحیهٔ لولا، یک بخش غشاگذر هیدروفوبیک و دمهای سیتوپلاسمی به طول ۱۲-۵ اسیدآمینه در انتهای کربوکسی قرار دارد. همانند IgM غشایی بر سطح سلول‌های B (جلوتر توضیح داده می‌شود)، این نواحی سیتوپلاسمی نیز کوتاه‌تر از آن هستند که بتوانند سیگنال‌ها را انتقال دهند و بنابراین سایر پروتئین‌های دارای موتیف ITAM که همراه TCR می‌باشند جهت انتقال سیگنال کمپلکس پذیرنده آنتی‌ژنی عمل می‌نمایند.

پروتئین‌های CD3 و ζ به صورت غیرکووالان با هتروداِیمر TCR $\alpha\beta$ برای تشکیل کمپلکس TCR همراه می‌شوند و هنگام شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR، این پروتئین‌های همراه، سیگنال‌هایی را انتقال می‌دهند که منجر به فعال‌شدن سلول T می‌شوند. اجزای کمپلکس TCR در شکل ۸-۷ نشان داده شده است. پروتئین‌های CD3 و زنجیره ζ در تمام سلول‌های T بدون توجه به ویژگی آنها مشابه هستند که با نقش آنها در انتقال سیگنال و عدم دخالت آنها در شناسایی آنتی‌ژن سازگار می‌باشد. همچنین پروتئین‌های CD3 و ζ برای بروز سطحی کمپلکس پذیرنده کامل روی سلول‌های T ضروری می‌باشند.

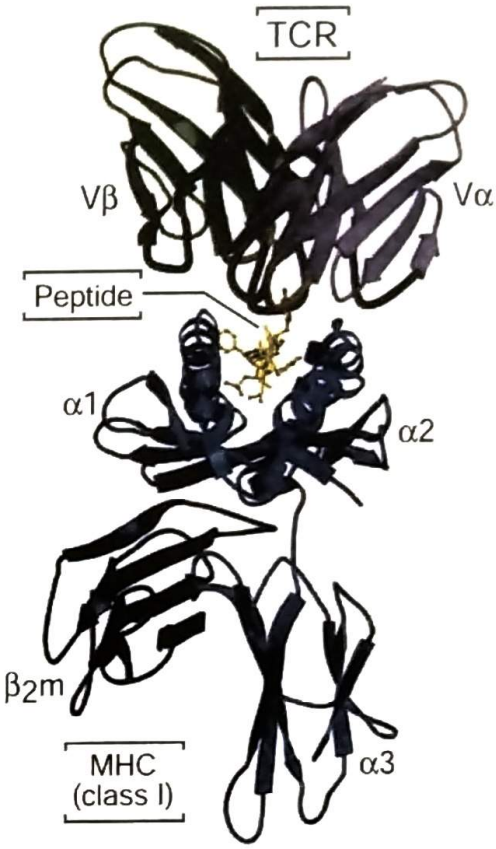
جدول ۱-۷. ویژگی‌های پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت

	پذیرندهٔ سلول T (TCR)	ایمونوگلبولین (Ig)
اجزاء	زنجیره‌های α و β (معمولی‌ترین فرم TCR)	زنجیره‌های سنگین و سبک
تعداد دومین‌های Ig	یک دومین V و یک دومین C در هر زنجیره	زنجیرهٔ سنگین: یک دومین V، سه یا چهار دومین C زنجیره سبک: یک دومین V و یک دومین C
تعداد CDRهایی که در اتصال به آنتی‌ژن نقش دارند	شش عدد (سه عدد در هر زنجیره	شش عدد (سه عدد در هر زنجیره)
مولکولهای انتقال‌دهندهٔ سیگنال همراه	CD3 و ζ	Igα و Igβ
میل پیوندی برای آنتی‌ژن (K_d)	10^{-5}–10^{-7} M	10^{-7}–10^{-11} M
تغییرات پس از فعال‌شدن سلولی		
تولید فرم ترشحی	خیر	بلی
ایزوتایپ سوئیچینگ	خیر	بلی
موتاسیون‌های سوماتیک	خیر	بلی

CDRs, complementarity-determining regions



شکل ۶-۷. ساختار پذیرنده سلول T. تصویر شماتیک TCR $\alpha\beta$ (سمت چپ) نشان می‌دهد که دومین‌های یک TCR معمول، اختصاصی کمپلکس پپتید ـ MHC می‌باشند. بخش اتصال به آنتی‌ژن TCR به وسیلهٔ دومین‌های Vα و Vβ تشکیل می‌شود. تصویر روبانی (سمت راست)، ساختار بخش خارج سلولی یک TCR را نشان می‌دهد که به وسیلهٔ کریستالوگرافی اشعه X مشخص شده است. لوپ‌های بسیار متغیر که جایگاه اتصال به پپتید ـ MHC را تشکیل می‌دهند، در قسمت بالا هستند. Ig, immunoglobulin



شکل ۷-۷. اتصال TCR به یک کمپلکس پپتید ـ MHC. دومین‌های V یک TCR نشان داده شده‌اند که با یک مولکول MHC کلاس I انسان (HLA-A2) که پپتیدهای ویروسی (به رنگ زرد) را عرضه می‌کنند، وارد واکنش می‌شوند. تصویر بالا ساختمان کمپلکس سه مولکولی پپتید ـ MHC-TCR که با روش کریستالوگرافی اشعه X تهیه شده است را از روبرو نشان می‌دهد. TCR, T cell receptor

پروتئین‌های γ δ و ε CD3 مشابه یکدیگر می‌باشند. نواحی خارج سلولی انتهای آمینی هر یک از زنجیره‌های γ δ و ε در CD3 دارای یک دومین منفرد شبه Ig است، در نتیجه این سه پروتئین عضوی از ابرخانوادهٔ Ig می‌باشند. قطعات غشاءگذر هر سه زنجیره CD3 و زنجیرهٔ ζ دارای یک واحد اسید آمینه اسید آسپارتیک با بار منفی می‌باشند که به واحدهای با بار مثبت لیزین و آرژنین دومین‌های غشاءگذر زنجیره‌های α و β TCR متصل می‌شوند لذا TCR، CD3 و ζ به صورت یک کمپلکس با یکدیگر مرتبط می‌باشند. هر کمپلکس TCR دارای یک هترودیمر $\alpha\beta$ TCR همراه با یک هترودیمر $\gamma\varepsilon$ از CD3، یک هترودیمر $\delta\varepsilon$ از CD3 و یک همودیمر $\zeta\zeta$ که به صورت کووالان توسط پیوند دی‌سولفید به یکدیگر متصل شده‌اند، می‌باشد.

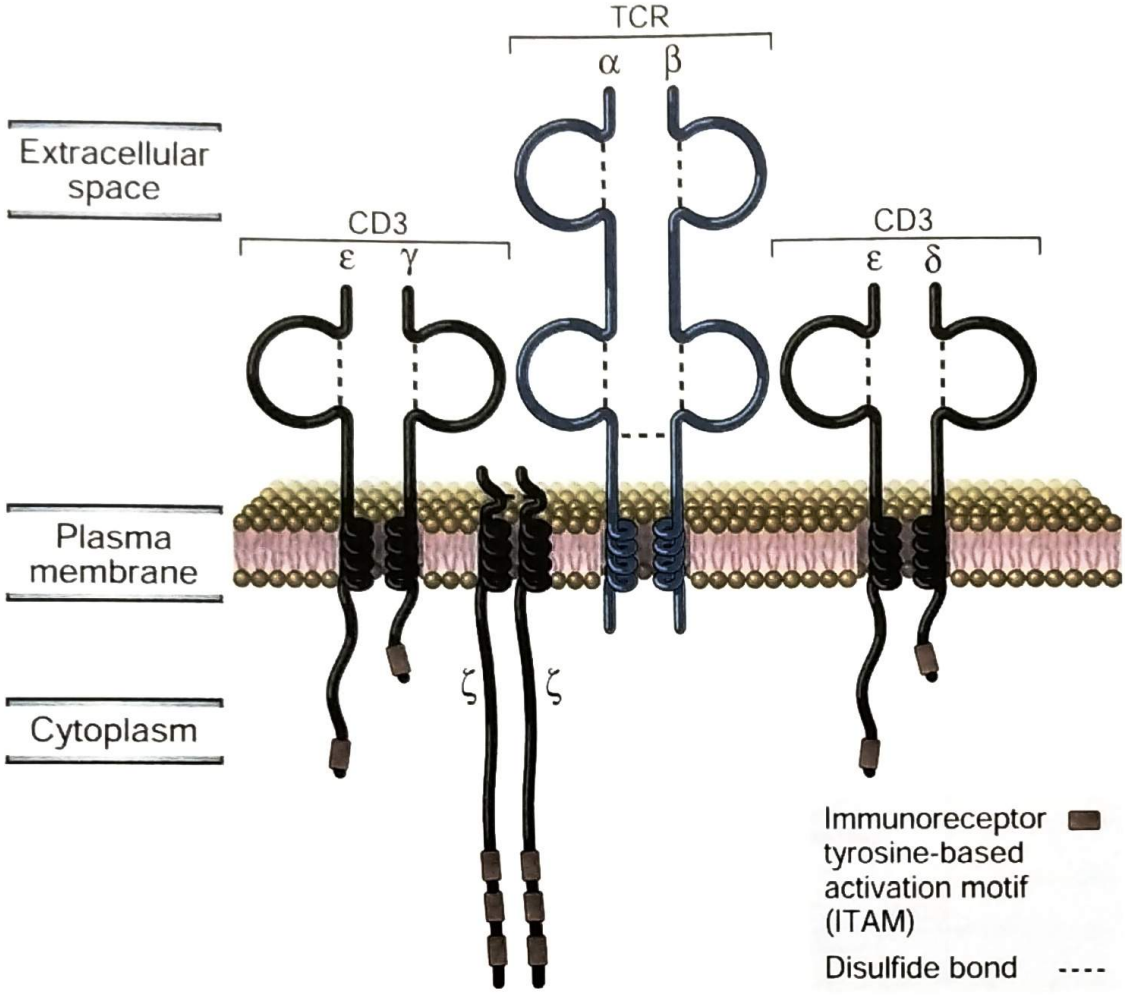
طول دومین‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های γ δ و ε CD3 از ۴۴ تا ۸۱ اسید آمینه متغیر است و هر یک از این دومین‌ها دارای یک ITAM می‌باشد. زنجیره ζ از یک منطقه خارج سلولی کوتاه با ۹ اسید آمینه، یک منطقه غشاءگذر شامل یک واحد اسیدآسپارتیک با بار منفی (مشابه با زنجیره‌های CD3) و یک منطقه سیتوپلاسمی طویل (۱۱۳ اسید آمینه) که حاوی سه ITAM می‌باشد، تشکیل شده است. زنجیره ζ معمولاً به صورت همودایمر بارز می‌شود و همچنین با پذیرنده‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال بر روی لنفوسیت‌های دیگر غیر از سلول‌های T نظیر پذیرنده Fcγ (FcγRIII) موجود بر روی سلول‌های NK نیز همراه می‌باشد.

اشغال TCR توسط لیگاندهای پپتید ـ MHC باعث تجمع کمک پذیرنده‌ها با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و فسفوریله‌شدن واحدهای تیروزین ITAM در پروتئین‌های CD3 و ζ می‌شود. به علاوه، شناسایی کمپلکس پپتید- MHC توسط TCR احتمالاً باعث القای تغییرات فضایی در TCR می‌گردد که ITAMهای همراه با CD3 یا زنجیره‌های ζ متصل به پذیرنده را در دسترس قرار می‌دهد تا توسط کینازهای خانوادهٔ SRC فسفوریله شوند.

علاوه بر کمپلکس TCR، سلول‌های T چندین پروتئین دیگر را بارز می‌کنند که به شناسایی لیگاندهایی بر روی سلول‌های APC می‌پردازند و نقش‌های مهمی در پاسخ‌های سلول T ایفا می‌کنند (شکل ۹-۷).

نقش کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8 در فعال‌شدن سلول T

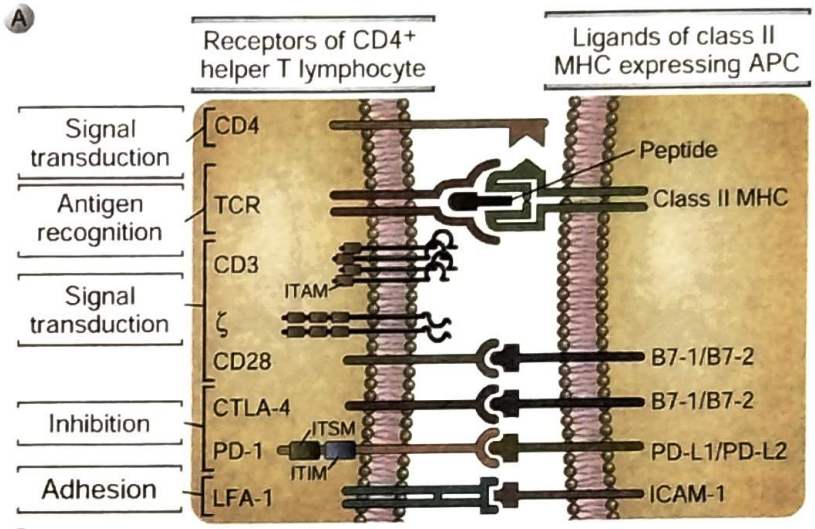
CD4 و CD8 کمک پذیرنده‌های سلول T هستند که به نواحی غیر پلی‌مورف مولکول‌های MHC اتصال می‌یابند و سیگنال رسانی کمپلکس TCR را در حین فعال‌شدن سلول T تسهیل می‌نمایند (شکل ۹-۷ را ببینید). سلول‌های T $\alpha\beta$ بالغ، CD4 یا CD8 را بروز می‌دهند اما نه هر دوی آنها را. CD4 و CD8 به ترتیب با مولکول‌های MHC کلاس II و کلاس I واکنش متقابل می‌دهند و مسئول محدودیت این کلاس‌های سلول T به MHC کلاس I یا II می‌باشند (فصل ۶ را ببینید).



شکل ۸-۷. اجزای کمپلکس TCR. کمپلکس TCR در سلول‌های T محدود به MHC حاوی TCR $\alpha\beta$ می‌باشد که به صورت غیرکووالان به پروتئین‌های CD3 و زنجیره ζ متصل شده است. ارتباطات این پروتئین‌ها به وسیلهٔ اسید آمینه‌های باردار در مناطق غشاءگذر آنها، صورت می‌گیرد (نشان داده نشده است).

CD4 و CD8 گلیکوپروتئین‌های غشاءگذر از اعضای ابرخانوادهٔ Ig هستند (شکل ۱۰-۷). CD4 به صورت یک منومر بر سطح سلول‌های T محیطی و تیموسیت‌ها و نیز با سطوح کمتر بر سطح فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و برخی سلول‌های دندریتیک بارز می‌گردد. CD4 دارای چهار دومین خارج سلولی شبه ـ Ig، یک ناحیهٔ غشاءگذر هیدروفوبیک و یک دم سیتوپلاسمی شدیداً بازی با طول ۳۸ اسید آمینه می‌باشد. پروتئین CD4 از طریق دو دومین شبه- Ig انتهای آمینی خود به دو دومین غیر پلی‌مورف α_2 و β_2 از مولکول MHC کلاس II متصل می‌شود. ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) از CD4 به عنوان یک پذیرنده برای ورود به لنفوسیت‌های T و سایر سلول‌های ایمنی بارز کننده این مولکول استفاده می‌کند (فصل ۲۱ را ببینید).

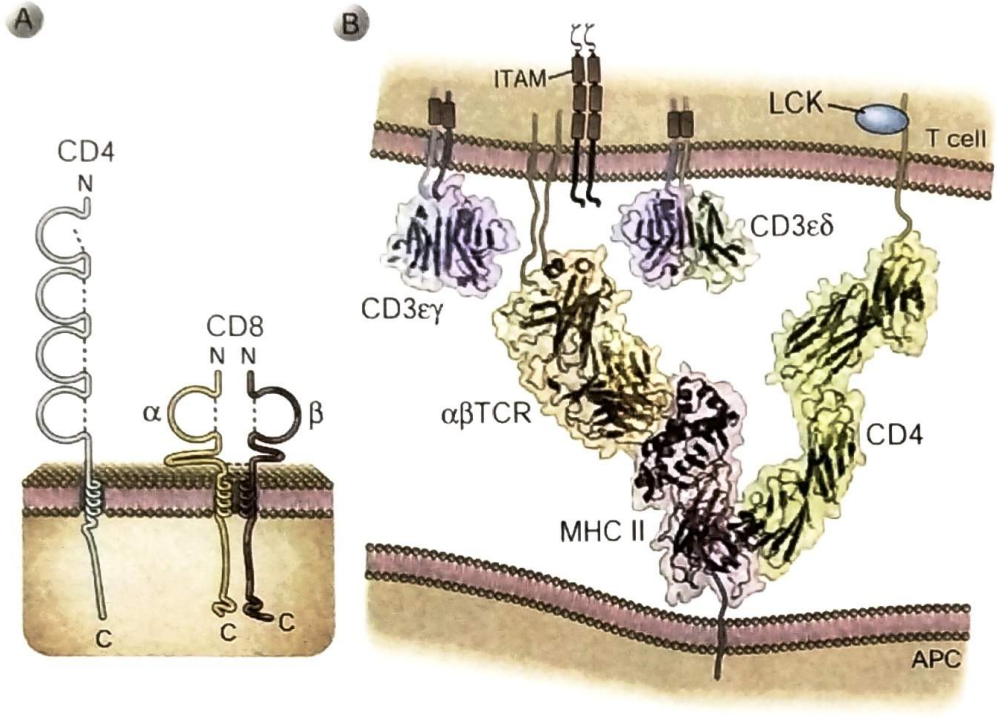
اکثر مولکول‌های CD8 هترودایمرهائی متشکل از دو زنجیره مرتبط با هم به نام‌های CD8α و CD8β هستند که با پیوند دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل شده‌اند (شکل ۱۰-۷ را ببینید). هر دو زنجیره α و β از یک دومین منفرد Ig خارج سلولی، یک ناحیه غشاءگذر هیدروفوبیک و یک دم سیتوپلاسمی شدیداً بازی با طولی در حدود ۲۵ اسید آمینه تشکیل شده است. سلول‌های T فعال مانند سلول‌های T$\gamma\delta$ می‌توانند هومودایمرهای CD8$\alpha\alpha$ را بیان کنند. دومین Ig CD8 عمدتاً به دومین غیرپلی‌مورف $\alpha 3$ مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شود و همچنین با قطعات دومین α_2 و β_2 میکروگلبولین نیز میانکنش دارد.



B

T cell molecule	Function	Ligand	
		Name	Expressed on
CD3	Signal transduction by TCR complex	None	
ζ	Signal transduction by TCR complex	None	
CD4	Signal transduction	Class II MHC	Antigen presenting cells
CD8	Signal transduction	Class I MHC	All nucleated cells
CD28	Signal transduction (costimulation)	B7-1/B7-2	Antigen presenting cells
CTLA-4	Inhibition	B7-1/B7-2	Antigen presenting cells
PD-1	Inhibition	PD-L1/PD-L2	Antigen presenting cells, tissue cells, tumor cells
LFA-1	Adhesion	ICAM-1	Antigen presenting cells, endothelium

شکل ۹-۷. جفت‌های لیگاند ـ پذیرنده دخیل در فعال‌شدن سلول T. A. مولکول‌های سطحی اصلی سلول‌های $T\,CD4^+$ دخیل در پاسخگویی این سلول‌ها (پذیرنده‌ها) و مولکول‌های روی APC ها (لیگاندها) شناسایی شونده توسط پذیرنده‌ها نشان داده شده است. سلول‌های $T\,CD8^+$ نیز به طور مشابه از اکثر این مولکول‌ها استفاده می‌نمایند به جز این که TCR مجموعه پپتید ـ MHC کلاس I را شناسایی می‌نماید و کمک محرک، CD8 می‌باشد که MHC کلاس I را شناسایی می‌کند. موتیف‌های ITAM نواحی از پروتئین‌های سیگنال‌رسان می‌باشند که در واحدهای تیروزین فسفوریله، جایگاه‌های قرارگیری (docking site) برای سایر مولکول‌های سیگنال‌رسان می‌شوند. CD3 از سه زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی به نام‌های γ، δ و ε تشکیل شده است که در اشکال دوتایی ($\gamma\varepsilon$ و $\delta\varepsilon$) سازماندهی شده‌اند (همان طور که در شکل ۸-۷ نشان داده شده است). برخی پذیرنده‌های مهاری نظیر PD1 به علاوهٔ موتیف‌های "Switch" (ITSM)، حاوی Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIMs) سیتوپلاسمی می‌باشند. **B.** مولکول‌های مهم سلول‌های T که در فعال یا مهارکردن پاسخ‌ها به آنتی‌ژن شرکت می‌کنند، اما پذیرندهٔ آنتی‌ژنی محسوب نمی‌شوند، خلاصه شده‌اند. APC، سلول عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن؛ CTLA-4، آنتی‌ژن ۴ لنفوسیت T سلول‌کش؛ ICAM-1، مولکول چسبان بین سلولی ۱؛ LFA-1، آنتی‌ژن مرتبط با عملکرد لکوسیتی ۱؛ PD-1، مرگ برنامه‌ریزی شده- ۱؛ PDL1/2 لیگاندهای ۱ و ۲ مرگ برنامه‌ریزی شده؛ MHC، کمپلکس سازگاری بافتی اصلی؛ TCR، گیرنده سلول T.

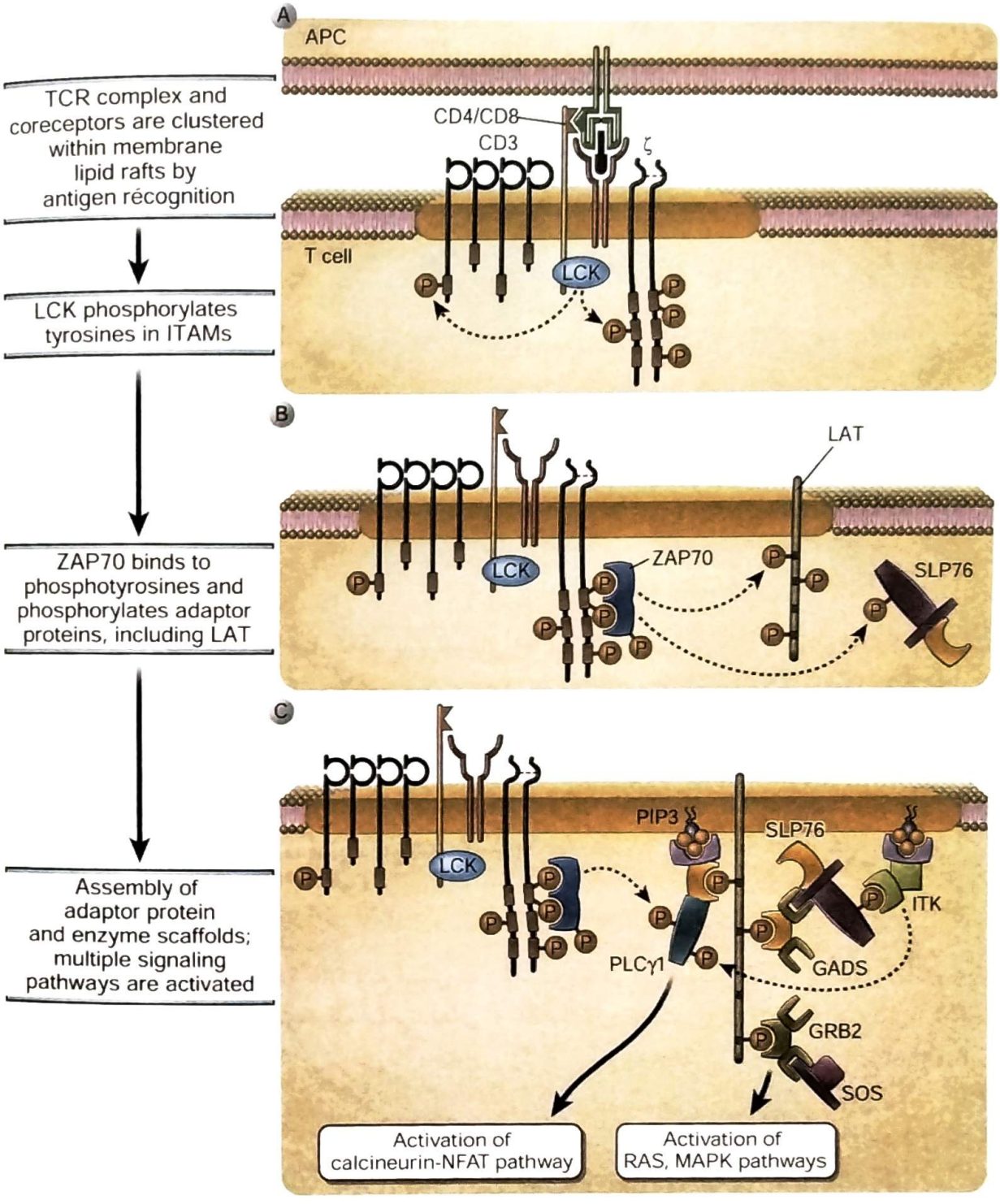


شکل ۱۰-۷. نمای شماتیک ساختار کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8. A. پروتئین CD4، یک‌مونومر اینتگرال غشایی است که از ۴ دومین Ig خارج سلولی، یک دومین غشاء گذر و یک دم سیتوپلاسمی تشکیل می‌شود. پروتئین CD8 یا به صورت هترودایمر اینتگرال غشایی $\alpha\beta$ با پیوند دی‌سولفیدی و یا به صورت همودایمر $\alpha\alpha$ با پیوند دی‌سولفیدی (نشان داده نشده است) می‌باشد. هر زنجیره یک دومین Ig خارج سلولی دارد. **B.** CD4 روی سلول‌های T به همراه یک قطعه ثابت هترودایمر MHC کلاس II روی سلول عرضه کنندهٔ آنتی‌ژنی که با پذیرندهٔ سلول T روی همان سلول T واکنش می‌دهد. توجه کنید که قطعات سیتوپلاسمی در دو مولکول CD4 و CD8 و زنجیره ζ تا که به صورت شماتیک نمایش داده شده است می‌توانند با LCK همراه گردند. ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif

کینازهای LCK از خانوادهٔ SRC به صورت غیرکووالان به دم‌های سیتوپلاسمی کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8 متصل می‌شوند. توانایی دومین‌های خارج سلولی این کمک پذیرنده‌ها در اتصال به مولکول‌های MHC روی سلول‌های APC، باعث کشیدن این پروتئین‌ها به نزدیکی TCRای که با همان کمپلکس پپتید- MHC بر سطح APC واکنش می‌دهد، می‌گردند. در نتیجه بر روی سمت سیتوزولی غشاء، LCK در مجاورت نزدیک با ITAM ها در پروتئین‌های CD3 و ζ آورده می‌شود. سپس LCK بنیان‌های تیروزین در این ITAMها را فسفریله می‌نماید بنابراین فراخوانی‌های بعدی و فعال‌شدن تیروزین کیناز ZAP70 تسهیل می‌گردد. توجه داشته باشید که LCK به هر دو کمک پذیرندهٔ CD4 و CD8 متصل می‌شود و قبل از برخورد با آنتی‌ژن همواره فعال می‌باشد. سایر پروتئین‌های موجود در کمپلکس TCR یعنی CD3 و ζ دارای ITAMهایی هستند که در ابتدا نیاز است قبل از فراخوانی کیناز، فسفریله شوند. در نتیجه کمک پذیرنده برای شروع سیگنال‌رسانی پس از شناسایی کمپلکس پپتید- MHC، زودرس‌ترین فعالیت آنزیماتیک را راه‌اندازی می‌کند. بنیان‌های تیروزین را در این ITAM ها فسفوریله می‌نماید، در نتیجه فراخوانی بعدی و فعال‌شدن تیروزین کیناز ZAP70 را تسهیل می‌نماید.

فعال‌شدن تیروزین کینازها و یک لیپید کیناز در طی فعال‌شدن سلول T

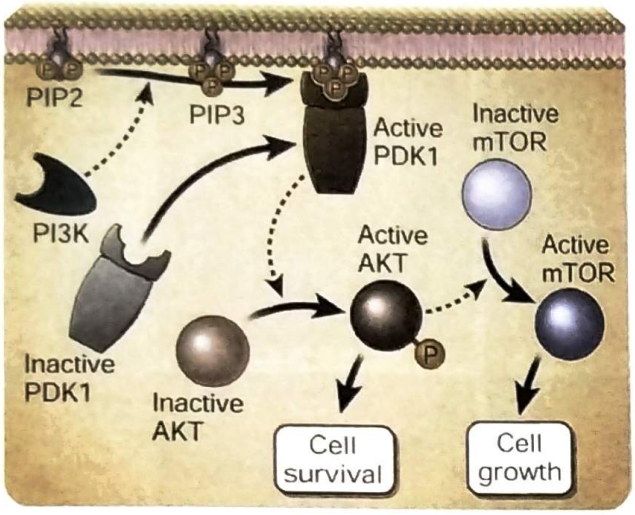
فسفوریله‌شدن پروتئین‌ها و لیپیدها نقش مرکزی در انتقال سیگنال‌ها از مجموعه TCR و کمک پذیرنده‌ها ایفاء می‌نماید. در عرض چند ثانیه پس از اشغال TCR،



شکل ۱۱-۷. وقایع ابتدایی فسفریلاسیون تیروزین در فعال‌شدن سلول T. به دنبال شناسایی آنتی‌ژن، تجمع کمپلکس‌های TCR و کمک‌پذیرنده‌ها (در این مورد CD4)، روی می‌دهد. LCK مرتبط با CD4 فعال می‌شود و تیروزین‌های ITAMهای زنجیره‌های CD3 و ζ را فسفریله می‌کند (A). ZAP70 به فسفوتیروزین‌های زنجیره‌های ζ متصل‌شده و خودش فسفریله و فعال می‌شود (شکل، یک مولکول ZAP70 را در اتصال با دو فسفوتیروزین یک ITAM در زنجیره ζ نشان می‌دهد، اما احتمالاً شروع یک پاسخ سلول T نیاز به هم پیوستن مولکول‌های ZAP70 متعدد در دو زنجیره ζ مشابه زنجیره‌های CD3 دارد). سپس، ZAP70 فعال تیروزین‌های مولکول‌های آداپتور مختلف نظیر LAT را فسفریله می‌کند (B). آداپتورها محل‌های قرارگیری (docking sites) برای آنزیم‌های سلولی نظیر PLCγ1 و فاکتورهای مبادله‌کننده هستند که RAS و سایر پروتئین‌های کوچک G بالادست کینازهای MAP را فعال می‌کنند (C) و این آنزیم‌ها، پاسخ‌های سلولی مختلف را فعال می‌کنند. GDP: گوانوزین دی‌فسفات، GTP: گوانوزین تری‌فسفات، ITAM: موتیف فعال‌کننده ایمنی بر مبنای تیروزین، PLCγ1: فسفولیپاز- Cγ1، MAPK: پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن.

LCK، ITAMهای موجود در CD3 و زنجیره‌های ζ را فسفریله می‌کند (شکل ۱۱-۷). ITAMهای دارای تیروزین فسفوریله در زنجیرهٔ ζ "محل‌های قرارگیری" (docking sites) برای تیروزین کیناز خانوادهٔ SYK به نام **ZAP70**، (ζ-associated protein of 70kD [ZAP70]) هستند. ZAP70 دارای دو دومین SH2 می‌باشد که قادر به اتصال به فسفوتیروزین‌های ITAM هستند. همان طور که قبلاً بحث شد، هر یک از ITAMها دو واحد تیروزین دارد و هر دوی اینها باید فسفریله شوند تا به صورت یک محل قرارگیری برای یک مولکول ZAP70 عمل کنند. ZAP70 متصل‌شده به عنوان یک سوبسترا برای LCK مجاور بعد از شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR عمل می‌کند و LCK واحدهای تیروزین خاصی از ZAP70 را فسفوریله می‌نماید. بنابراین ZAP70 فعالیت تیروزین کینازی خود را کسب می‌کند و سپس قادر به فسفریلاسیون تعدادی از مولکول‌های سیتوپلاسمی انتقال‌دهنده سیگنال می‌باشد. یک آستانه بحرانی از فعالیت ZAP70 ممکن است قبل از این که رویدادهای انتقال سیگنال بعدی فعال شوند، مورد نیاز باشد و این آستانه با به کارگیری مولکول‌های ZAP70 متعدد به ITAMهای فسفریله‌شده روی زنجیره‌های ζ و روی دم‌های CD3 تأمین می‌شود.

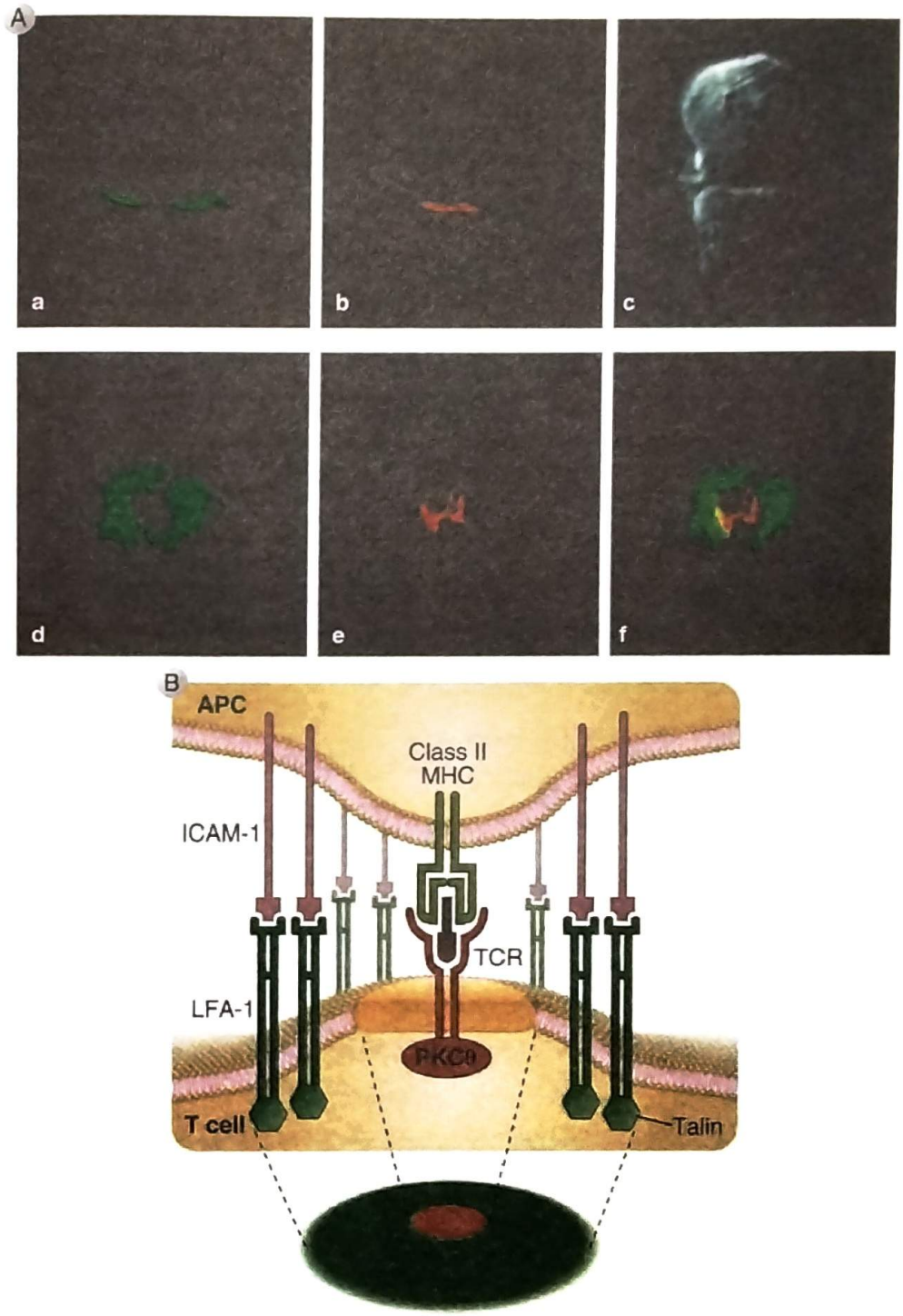
مسیر سیگنال رسان دیگر در سلولهای T، شامل فعال‌شدن **PI3 ـ کیناز** است (شکل ۱۲-۷). این آنزیم به پروتئین‌های آداپتور همراه کمپلکس TCR فراخوانده می‌شود و فسفاتیدیل اینوزیتول بی‌فسفات (PIP-2) واقع شده در سطح داخلی غشاء پلاسمایی را جهت تولید فسفاتیدیل اینوزیتول تری‌فسفات (PIP3) فسفریله می‌کند. پروتئین‌های سیگنال رسان ویژه‌ای در سیتوزول دارای دومین‌های PH خاصی می‌باشند که دارای میل پیوندی برای PIP3 هستند و در نتیجه پروتئین‌های دارای دومین PH می‌توانند به درون غشاء سلولی، تنها زمانی که PIP3 تولید می‌شود، متصل شوند. نمونه‌هایی از پروتئین‌های حاوی دومین PH شامل تیروزین کینازهای خانوادهٔ TEC همچون ITK در سلول‌های T و BTK در سلول‌های B و همچنین فسفولیپاز $C\gamma_1$ ($PLC\gamma_1$) که آنزیم کلیدی مسیر سیگنال‌رسانی کلسیم در سلول‌های T است، می‌باشند. یک کیناز وابسته به PIP3 دیگر، PDK1 (یک سرین- ترئونین کیناز) است که برای فسفوریله و فعال‌شدن یک کیناز پائین دست به نام AKT مورد نیاز است. AKT فعال شده اهداف مهمی را فسفریله می‌نماید و به افزایش سنتز پروتئین و همچنین متابولیسم کمک می‌کند که همگی منجر به رشد و بقای سلول می‌گردد. AKT یک سرین/ ترئونین کیناز دیگر به نام mTOR (mechanistic target of rapamycin) که به عنوان کنترل کنندهٔ سنتز پروتئین و رشد سلول مطرح است، را فعال می‌نماید. AKT همچنین از چندین مسیر شامل غیرفعال کردن پروتئین‌های پیش‌آپوپتوز و افزایش تولید و فعال‌شدن پروتئین‌های ضد آپوپتوز خانوادهٔ BCL-2، بقای سلول‌ها را افزایش می‌دهد.



شکل ۱۲-۷. نقش PI3 ـ کیناز در پاسخ‌های سلول T.
PIP3 غشائی تولید شده توسط PI3K، PDK1 را فعال می‌نماید که کیناز Akt را فسفوریله و فعال می‌نماید، که به نوبه خود مولکول‌های هدف پائین دست را که در بقاء دخیل می‌باشند، فسفوریله می‌کند. mTOR: هدف مکانیسمی راپامایسین، PDK1: کیناز وابسته به فسفاتیدیل اینوزیتول- ۱، PI3K: فسفاتیدیل اینوزیتول- ۳ کیناز، PIP2: فسفاتیدیل- اینوزیتول بیس‌فسفات، PIP3: فسفاتیدیل- اینوزیتول تری‌فسفات.

فراخوانی و تغییر پروتئین‌های آداپتور

ZAP70 فعال شده، چندین پروتئین آداپتور را فسفریله می‌کند که سپس این پروتئین‌های آداپتور را قادر می‌سازد به مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال متصل



شکل ۱۳-۷. سیناپس ایمونولوژیک. A. این شکل دو نما از سیناپس ایمونولوژیک در یک کونژوگه سلول APC-T (که به صورت یک تصویر Nomarski در پانل c نشان داده شده است) را نشان می‌دهد. تالین که پروتئینی است که به دم سیتوپلاسمی اینتگرین LFA-1 متصل می‌شود با یک آنتی‌بادی نشاندار شده با رنگ فلورسنت سبز مشخص شده و PKC-θ که به کمپلکس TCR متصل می‌شود با آنتی‌بادی کونژوگه با رنگ فلورسنت قرمز مشخص شده است. در پانل‌های a و b که نشان‌دهندهٔ یک برش نوری دو بعدی از محل تماس سلولی در محور x-y است، قرارگیری مرکزی PKC-θ و قرارگرفتن تالین در محیط، هر دو در سلول T، مشخص است. در پانل‌های d تا f نمای سه‌بعدی کل ناحیه تماس دو سلول در طول محور x-z نشان داده شده است. دقت کنید که در این شکل‌ها نیز PKC-θ در مرکز قرار دارد و تالین در محیط تجمع یافته است. **B.** شکل شماتیک سیناپس که تالین و LFA-1 را در p-SMAC (سبز) و PKC-θ و TCR را در c-SMAC (قرمز) نشان می‌دهد. APC, antigen-presenting cell; ICAM-1, intercelular adhesion molcule 1; MHC, major histocompatiblity complex; TCR, T cell receptor

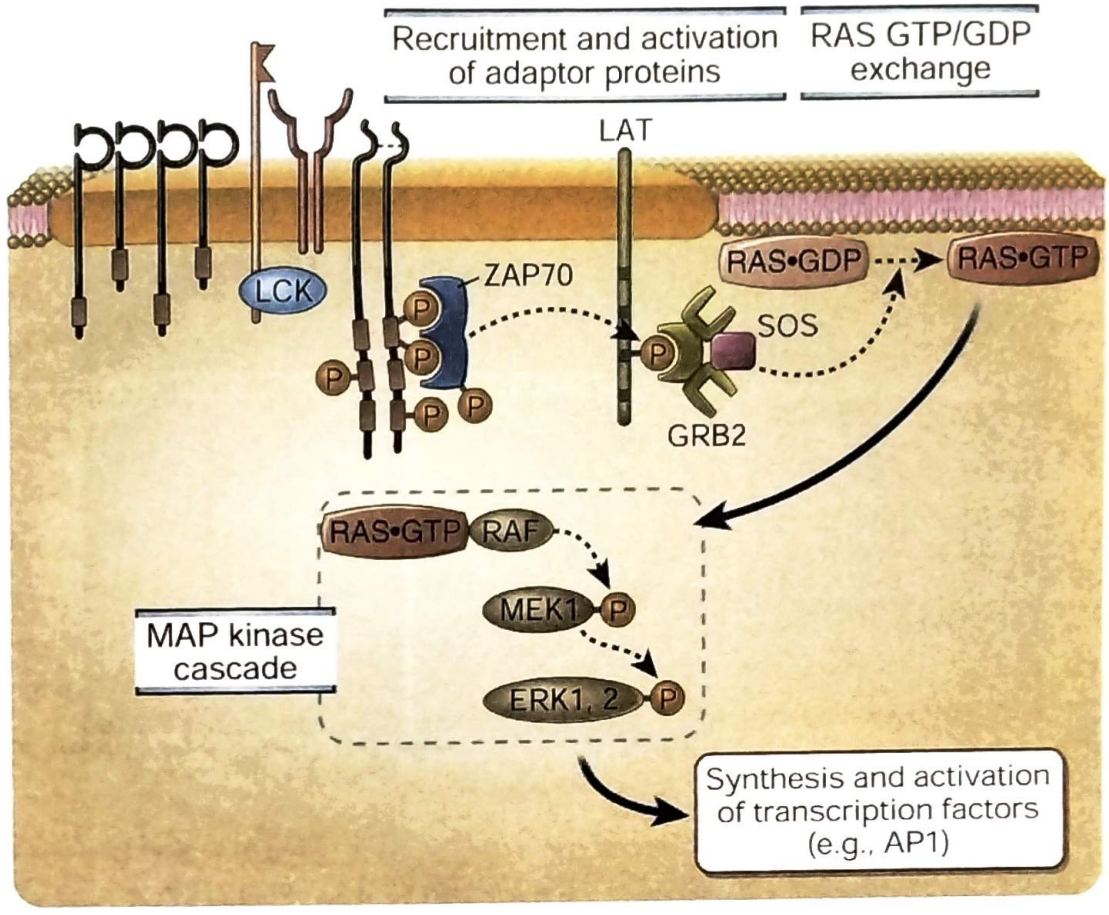
شوند (شکل ۱۱-۷ را نگاه کنید). رویداد کلیدی اولیه در فعال‌شدن سلول T، فسفریلاسیون تیروزین پروتئین‌های آداپتور همچون LAT و SLP76 توسط ZAP70 می‌باشد. LAT و SLP76 فسفریله شده به طور مستقیم به PLCγ1 اتصال می‌یابد (بعداً شرح داده می‌شود) و به کارگیری پروتئین‌های آداپتور دیگر نظیر SLP76، GADS و GRB2 را به مجموعهٔ TCR و پروتئین‌های همراه با TCR که گاهی اوقات سیگنالوزوم (signalosome) نامیده می‌شود را هماهنگ می‌کند. بنابراین، LAT اجزای پایین دستی مسیرهای انتقال سیگنال TCR را در مجاور فعال‌کننده‌های بالادست قرار می‌دهد. از آنجایی که عمل بیشتر این آداپتورها وابسته به فسفریلاسیون تیروزین آنها توسط ZAP70 فعال می‌باشد، تنها شناسایی آنتی‌ژن (محرک فیزیولوژیک برای فعال‌شدن ZAP70) آغازگر مسیرهای انتقال سیگنال است که منجر به پاسخ‌های عملکردی سلول T می‌شوند.

تشکیل سیناپس ایمونولوژیک

زمانی که کمپلکس TCR، پپتیدهای همراه با MHC را بر سطح یک APC شناسایی می‌کند، تعداد زیادی از پروتئینهای سطحی سلول T و مولکولهای انتقال‌دهندهٔ سیگنال درون سلولی به سرعت به طرف ناحیهٔ تماس سلول APC-T حرکت می‌کنند (شکل ۱۳-۷). این ناحیهٔ تماس فیزیکی بین سلول T و APC یک ساختمان شبه چشم گاو (bull's eye) را ایجاد می‌کند که **سیناپس ایمونولوژیک** (immunological synapse) یا مجموعهٔ فعال‌سازی فوق‌مولکولی (supramolecular activation cluster [SMAC]) نامیده می‌شود. مولکولهای سلول T که به طرف مرکز سیناپس حرکت می‌کنند، شامل کمپلکس TCR (TCR، CD3 و زنجیره‌های ζ)، کمک‌پذیرنده‌های CD4 یا CD8، پذیرنده‌های کمک محرک‌ها (نظیر CD28) و آنزیمهایی نظیر PKC-θ و پروتئین‌های آداپتور همراه شده با دم‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های غشاءگذر می‌باشند. در این ناحیه از سیناپس که c-SMAC (یعنی بخش مرکزی SMAC) نامیده می‌شود، فاصله بین غشاهای پلاسمایی سلول T و APC حدود ۱۵ نانومتر می‌باشد. اینتگرین‌ها در پیرامون سیناپس باقی می‌مانند و باعث پایداری اتصال سلول T به APC می‌شوند و بخش محیطی SMAC را تشکیل می‌دهد که p-SMAC نامیده می‌شود. در این قسمت خارجی از سیناپس فاصله دو غشاء حدود ۴۰ نانومتر می‌باشد. تعداد زیادی از مولکول‌های سیگنال‌رسان موجود در سیناپس‌ها، در نواحی از غشای پلاسمایی قرار می‌گیرند که از نظر محتوای لیپیدی با بقیهٔ قسمتهای غشای سلولی فرق دارند و lipid raftها یا میکرودومین‌های غنی از گلیکولیپید نامیده می‌شوند. سیگنال رسانی TCR و پذیرنده‌های کمک محرک در این raftها آغاز شده و سیگنال‌رسانی باعث آغاز بازآرایی اسکلت سلولی می‌شود که منجر به ادغام raftها و تشکیل سیناپس ایمونولوژیک می‌شود.

سیناپس‌های ایمونولوژیک می‌توانند در طی فعال‌شدن سلول‌های T و بعد از آن چندین عملکرد داشته باشند.

- سیناپس یک تماس پایدار بین یک سلول T اختصاصی آنتی‌ژن و یک APC بارزکننده آنتی‌ژن تشکیل می‌دهد و جایگاهی برای تجمع اجزاء سیگنال رسان سلول T از جمله کمپلکس TCR، کمک پذیرنده‌ها، پذیرنده‌های کمک‌محرک و آداپتورها می‌باشد. اگرچه انتقال برخی سیگنال‌ها از طریق TCR قبل از تشکیل سیناپس آغاز می‌شود و برای تشکیل سیناپس مورد نیاز می‌باشد، ولی سیناپس ایمنی سطح منحصر به فردی را برای تحریک TCR فراهم می‌کند. فعال‌شدن سلول T نیازمند فائق‌آمدن بر دو مشکل است: میل پیوندی عموماً کم TCRها برای لیگاندهای پپتید ـ MHC و حضور تعداد کم مولکولهای MHC عرضه کننده یک پپتید بر سطح یک APC. سیناپس محلی است که درگیرشدن مکرر TCRها می‌تواند توسط این تعداد کم کمپلکس‌های پپتید ـ MHC موجود بر سطح APC در آن تداوم یابد و در نتیجه سیگنال‌رسانی طولانی و مؤثر سلول‌های T تسهیل می‌گردد.
- سیناپس انتقال اختصاصی محتوای گرانول‌های ترشحی و سایتوکاین‌ها را از سلول T به APC ها یا اهدافی که در تماس با سلول T هستند، تضمین می‌نماید. انتقال هدفمند گرانول‌های ترشحی که حاوی پرفورین و گرانزیم‌ها هستند از CTL ها به سلول‌های هدف در سیناپس روی می‌دهد (فصل ۱۱ را ببینید). به طور مشابه، واکنش‌های متقابل CD40-CD40L با تجمع



شکل ۱۴-۷. مسیر RAS-MAP کیناز در فعال‌شدن سلول T. ZAP70 که در پی شناسایی آنتی‌ژن فعال شده است، پروتئین‌های آداپتور همراه غشاء (همچون LAT) را فسفوریله می‌نماید و سپس به آداپتور دیگری به نام GRB2 متصل می‌شود که یک جایگاه قرارگیری برای فاکتور مبادله کننده SOS GTP/GDP فراهم می‌نماید. SOS RAS-GDP را به RAS-GTP تبدیل می‌کند. RAS-GTP یک آبشار از آنزیم‌ها را فعال می‌نماید که سرانجام باعث فعال‌شدن MAP کیناز ERK می‌شود. یک مسیر وابسته به RAC موازی، MAP کیناز فعال دیگری به نام JNK تولید می‌نماید (نشان داده نشده است). AP1, activator protein 1; GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine triphospate; MAP, mitogen-activated protein

این مولکول‌ها بر سطح سلول‌های T و APC در ناحیه سیناپس ایمونولوژیک تسهیل می‌گردد. همچنین بعضی از سایتوکاین‌ها نیز به صورت هدایت شده در شکاف سیناپسی ترشح می‌شوند و از آنجا سایتوکاین‌ها به صورت ترجیحی به سلولی که در حال عرضه کردن آنتی‌ژن به لنفوسیت T است تحویل داده می‌شوند. این حالت، این اطمینان را ایجاد می‌کند که سایتوکاین‌ها فقط روی سلول‌های شناسایی کنندهٔ آنتی‌ژن‌های بیگانه (نظیر میکروب‌ها) اثر کنند، زیرا این سلول‌ها هستند که برای کشتن یا حذف آنتی‌ژن‌های بیگانه نیاز به فعال‌شدن دارند.

- سیناپس، به خصوص ناحیهٔ c-SMAC، می‌تواند محل مهمی برای turnover مولکول‌های سیگنال‌رسان، عمدتاً از طریق یوبیکوئیتینه‌شدن و انتقال به اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌های انتهایی باشد. این تجزیه پروتئین‌های سیگنال‌رسان می‌تواند در خاتمهٔ فعال‌شدن سلول‌های T نقش داشته باشد که بعداً شرح داده می‌شود.

مسیرهای انتقال سیگنال MAP کیناز در لنفوسیت‌های T

پروتئین‌های کوچک متصل شونده به نوکلئوتید گوانین (پروتئین‌های G) فعال‌شده به واسطه شناسایی آنتی‌ژن

حداقل سه MAP کیناز (Mitogen-activated protein kinase) را تحریک می‌نمایند که به نوبهٔ خود فاکتورهای نسخه‌برداری مجزایی را فعال می‌نمایند. پروتئین‌های G در پاسخ‌های فعال‌شدن متنوعی در انواع مختلف سلول‌ها دخیل هستند. دو عضو اصلی از این خانواده که در پائین‌دست TCR فعال می‌شوند، RAS و RAC می‌باشند. هر کدام یک جزء متفاوت یا مجموعه‌های متفاوتی از فاکتورهای نسخه‌برداری را فعال می‌نمایند و با همدیگر تعداد زیادی از پاسخ‌های سلولی در سلول‌های T را میانجی‌گری می‌نمایند.

- مسیر **RAS** در سلول‌های T پس از اتصال TCR آغاز می‌شود و به فعال‌شدن ERK (Extracellular Receptor-activated kinase)، که یک عضو برجستهٔ خانواده MAP کیناز می‌باشد، و نهایتاً نیز باعث فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری می‌شود، می‌انجامد (شکل ۱۴-۷). RAS با غشای پلاسمایی از طریق پیوند کووالان با لیپیدها اتصال ضعیفی برقرار می‌کند. در شکل غیر فعال، جایگاه اتصال به نوکلئوتید گوانین RAS توسط گوانوزین دی‌فسفات (GDP) اشغال شده است. با فعال‌شدن سلول GDP متصل شده با گوانوزین تری‌فسفات (GTP) جا به جا می‌شود، RAS یکسری تغییرات فضایی پیدا می‌کند و می‌تواند آنزیمهای سلولی مختلف را فراخوانی یا فعال نماید که مهمترین آنها RAF می‌باشد. فعال‌شدن RAS از طریق مبادلهٔ GDP/GTP در پاسخ به اشغال‌شدن انواع مختلف پذیرنده‌ها در جمعیت‌های گوناگون سلولی نظیر کمپلکس TCR در سلولهای T دیده می‌شود. پروتئین‌های RAS موتاسیون نیافته، GTPase های فعال می‌باشند که GTP متصل به RAS را به GDP تبدیل می‌نمایند، در نتیجه RAS به شکل طبیعی خود، شکل غیرفعال، باز می‌گردد. پروتئین‌های موتاسیون یافتهٔ RAS که به طور ذاتی فعال هستند (یعنی در شکل فضایی به طور پایدار متصل به GTP می‌باشند زیرا عمدتاً فعالیت GTPase خود را از دست می‌دهند) به ترانسفورماسیون نئوپلاستیک انواع بسیاری از سلول‌ها کمک می‌نمایند.

  مکانیسم فعال‌شدن RAS در سلول‌های T با دخالت پروتئین‌های آداپتور LAT و GRB2 می‌باشد. زمانی که LAT در محل تجمع TCR توسط ZAP70 فسفریله می‌شود، به عنوان محل قرارگیری برای دومین SH_2 GRB2 عمل می‌کند. GRB2 بعد از اتصال به LAT، فاکتور مبادله‌گر RAS GTP/GDP به نام SOS را به طرف غشاء پلاسمایی فرا می‌خواند. SOS تعویض GDP با GTP را در RAS کاتالیز می‌کند و ایجاد RAS متصل به GTP می‌کند (به صورت RAS.GTP نوشته می‌شود) که سپس یک آبشار MAP کیناز متشکل از سه کیناز را آغاز می‌نماید. RAS.GTP به طور مستقیم یک کیناز با عنوان RAF را که اولین کیناز در این آبشار می‌باشد، فعال می‌کند. سپس RAF یک کیناز با ویژگی دوگانه به نام MEK-1 را فسفریله و فعال می‌کند که به نوبه خود باعث فسفوریلاسیون سومین کیناز در این آبشار به نام ERK بر روی واحدهای ترئونین و تیروزین نزدیک به یکدیگر می‌شود. ERK یک MAP کیناز و MEK-1 یک کیناز MAP کیناز نامیده می‌شود (کینازی که یک MAP کیناز را فعال می‌کند). ERK فعال شده به هسته منتقل می‌شود و پروتئینی به نام ElK را فسفریله می‌کند و ElK فسفریله‌شده نسخه‌برداری از FOS را که یک جزء از فاکتور نسخه‌برداری AP-1 (activation protein 1) است، تحریک می‌کند.
- همراه با فعال‌شدن RAS از طریق به کارگیری GRB2 و SOS، آداپتورها توسط کینازهای متصل به TCR فسفریله می‌شوند و ضمناً پروتئین مبادله‌گر GTP/GDP به نام **VAV** را فراخوانی و فعال می‌کنند که خود بر روی یک G پروتئین به نام **RAC** عمل می‌کند (شکل ۱۴-۷ را ببینید). RAC.GTP تولید شده یک آبشار آنزیمی MAP کیناز موازی را آغاز می‌کند که منجر به فعال‌شدن MAP کیناز دیگری به نام JNK (c-JUN N-termianl kianse) می‌شود. JNK گاهی اوقات به نام پروتئین کیناز فعال‌شده با استرس (stress-activated protein kinase [SAP]) نیز نامیده می‌شود زیرا در بسیاری از سلول‌ها توسط اشکال مختلف محرک‌های زیان‌آور فعال می‌شود. JNK فعال‌شده، سپس JUN را فسفریله می‌کند که دومین جزء فاکتور نسخه‌برداری AP-1 است. علاوه بر ERK و

JNK، سومین عضو خانوادهٔ MAP کیناز، p38 است که به وسیلهٔ RAC.GTP فعال‌شده و به نوبهٔ خود فاکتورهای نسخه‌برداری گوناگونی را فعال می‌کند. RAC.GTP سازمان‌یابی مجدد اسکلت سلولی را نیز القاء می‌کند و ممکن است در تجمع کمپلکس‌های TCR، کمک‌پذیرنده‌ها و سایر مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال در سیناپس نقش داشته باشد.

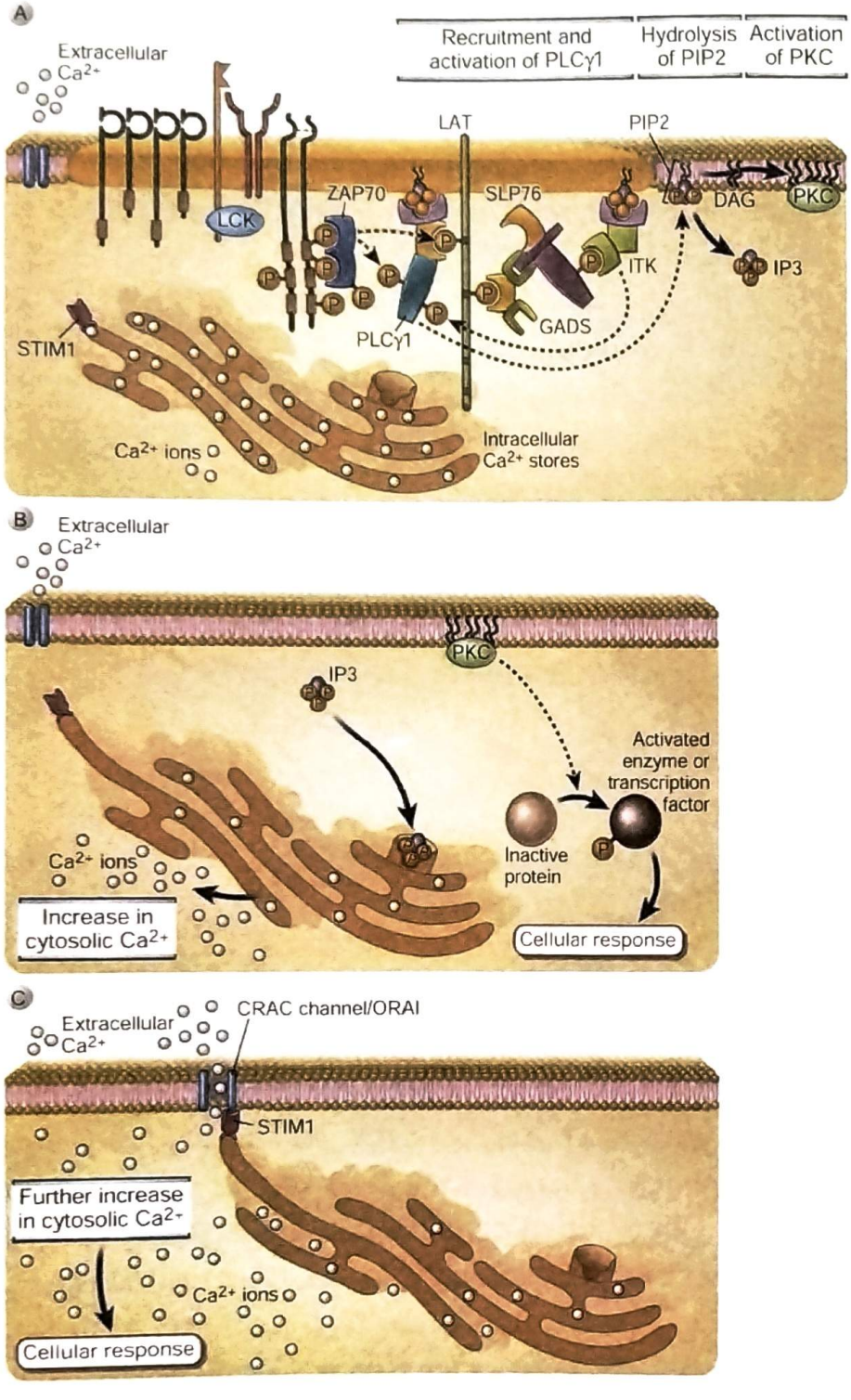
فعالیت‌های ERK و JNK نهایتاً به وسیلهٔ فعالیت پروتئین تیروزین/ ترءونین فسفاتازها با ویژگی دوگانه، خاموش می‌شود. این فسفاتازها توسط خود ERK و JNK القاء و یا فعال می‌شوند و با یک مکانیسم فیدبک منفی به فعال‌شدن سلول T خاتمه می‌دهند.

مسیرهای انتقال سیگنال با واسطهٔ کلسیم ـ و PKC در لنفوسیت‌های T

انتقال سیگنال از طریق TCR به فعال‌شدن ایزوفرم γ1 آنزیم فسفولیپاز C (PLCγ1) می‌انجامد و محصولات هیدرولیز لیپیدهای غشایی با واسطهٔ PLCγ1، رخدادهای سیگنال‌رسانی بیشتری را فعال می‌نمایند که فاکتورهای نسخه‌برداری ویژه‌ای را در سلول‌های T القاء می‌کنند (شکل ۱۵-۷). خیلی زود پس از تحریک TCR، ریشه‌های تیروزین موجود در آداپتورهای LAT و SLP76 توسط ZAP70 فسفریله شده و یک مجموعه را در داخل غشاء پلاسمایی شکل می‌دهند. همزمان، PIP3 کیناز در داخل غشای پلاسمایی PIP3 تولید کرده و به فراخوانی کینازهای خانوادهٔ TEC نظیر ITK و همچنین PLCγ1 (هر دو آنزیم دارای دومین pH می‌باشند و لذا می‌توانند به PIP3 متصل شوند) می‌پردازد. این آنزیم‌ها همچنین حاوی دومین‌های SH2 هستند که به آنها اجازه می‌دهد به ریشه‌های تیروزین فسفریله شده در کمپلکس LAT/SLP76 متصل شوند و اینجاست که ITK، PLCγ1 را فسفریله و فعال می‌کند. PLCγ1 فعال‌شده، هیدرولیز فسفولیپید غشای پلاسمایی فسفاتیدیل اینوزیتول ۴، ۵-بی‌فسفات (PIP_2) را کاتالیز می‌کند و دو محصول شکسته‌شده از PIP_2 به نام‌های اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری‌فسفات (IP_3) (قند محلول سه فسفاته) و دی‌آسیل‌گلسیرول (DAG) متصل به غشاء را تولید می‌نماید. IP3 و DAG دو مسیر مجزای انتقال سیگنال را در سلول‌های T فعال می‌کنند.

IP_3 یک افزایش سریع در کلسیم آزاد سیتوزولی پس از فعال‌شدن سلول T، ایجاد می‌کند. IP_3 از سیتوزول به شبکهٔ اندوپلاسمیک صاف انتشار می‌یابد و در آنجا به پذیرندهٔ خود، یک کانال کلسیم با دریچهٔ لیگاندی، متصل شده و آزادشدن ذخایر کلسیم مخفی شده در غشاء را تحریک می‌کند. به عنوان یک نتیجه، غلظت یون کلسیم آزاد سیتوزولی افزایش یافته و ظرف مدت چند دقیقه میزان آن را از حدوداً ۱۰۰nM در حالت استراحت به ۶۰۰-۱۰۰۰nM در حالت اوج (peak) می‌رساند. تخلیه کلسیم شبکه اندوپلاسمیک توسط یک پروتئین غشائی شبکه اندوپلاسمی به نام STIM1 تشخیص داده می‌شود که این پروتئین یک کانال یونی غشاء پلاسمایی به نام کانال **CRAC** (calcium release-activated calcium) را فعال می‌نماید. بخش‌هایی از غشاء شبکه اندوپلاسمی در سلول اغلب به غشای پلاسمایی نزدیک است و این نزدیکی، تعامل بین STIM1 و کانال CRAC را تسهیل می‌نماید. فعال شدن کانال CRAC منجر به هجوم کلسیم خارج سلولی به سمت داخل سلول شده که سطح سیتوزولی را در حدود ۳۰۰ تا ۴۰۰nM برای مدت زمانی بیش از یک ساعت ثابت نگه می‌دارد. یک جزء کلیدی کانال CRAC پروتئین **Orai** است، موتاسیون‌ها در ژن کد کننده این پروتئین علت یک بیماری نقص ایمنی نادر در انسان می‌باشد. کلسیم آزاد سیتوزولی به عنوان یک مولکول سیگنال‌رسان از طریق اتصال به کالمودولین، پروتئین تنظیمی وابسته به کلسیم که همه جا حضور دارد، عمل می‌کند. کمپلکس‌های کلسیم ـ کالمودولین آنزیم‌های متعددی نظیر یک پروتئین سرین/ ترءونین فسفاتاز به نام کلسی‌نورین (calcineurin) را فعال می‌کنند که برای فعال‌شدن فاکتور نسخه‌برداری اهمیت دارد، همان طور که بعداً بحث می‌شود.

DAG، دومین محصول شکسته‌شدن PIP2 بوده و یک لیپید متصل به غشاء است که آنزیم پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می‌نماید. چندین ایزوفرم از PKC وجود دارد که در تولید فاکتورهای نسخه‌برداری فعال که بعداً شرح داده می‌شود، نقش دارند. ترکیبی از افزایش کلسیم آزاد سیتوزولی



شکل ۱۵-۷. سیگنال‌رسانی پائین دست PLCγ1 سلول T. A. پروتئین آداپتور LAT که در پی فعال‌شدن سلول T فسفوریله شده است به آنزیم سیتوزولی PLCγ1 متصل می‌شود که توسط Itk فسفوریله و فعال شده است. PLCγ1 فعال PIP2 غشاء را هیدرولیز می‌نماید تا IP3 که محرک افزایش کلسیم سیتوزولی است و DAG که فعال‌کنندهٔ آنزیم PKC می‌باشد تولید نماید. **B.** IP3 باعث تخلیه کلسیم شبکه اندوپلاسمی می‌شود که توسط STIM1 احساس می‌شود. PKC پاسخ‌های سلولی متعددی را القا می‌کند. **C.** STIM1 بازشدن کانال CRAC را القاء می‌نماید که ورود کلسیم خارج سلولی به سیتوزول را تسهیل می‌کند. Orai جزئی از کانال CRAC می‌باشد. افزایش کلسیم سیتوزولی همراه با فعال شدن PKC چندین فاکتور نسخه‌برداری را فعال می‌کنند که منجر به پاسخ‌های سلولی می‌شود. CRAC: کانال رهاسازی کلسیم فعال شده با کلسیم، DAG: دی‌آسیل گلسیرول، IP3: اینوزیتول تری‌فسفات، PIP2: فسفاتیدیل اینوزیتول دی‌فسفات، PKC: پروتئین کیناز C، PLCγ1: فسفولیپاز- Cγ1

و DAG، تغییرات فضایی در ایزوفورم‌های خاصی از PKC القاء می‌کند که این تغییر شکل فضایی سبب می‌شود که جایگاه کاتالیتیک کیناز در دسترس سوبستراها قرار گیرند. چندین پروتئین پائین دست توسط PKC فسفوریله می‌شود. ایزوفرم PKC-θ در سیناپس ایمونولوژیک قرار داشته و در فعال‌سازی و انتقال به هسته فاکتور هسته‌ای κB (NF-κB) دخالت دارد. مسیرهای فعال‌شدن NF-κB بعداً در این فصل شرح داده می‌شود.

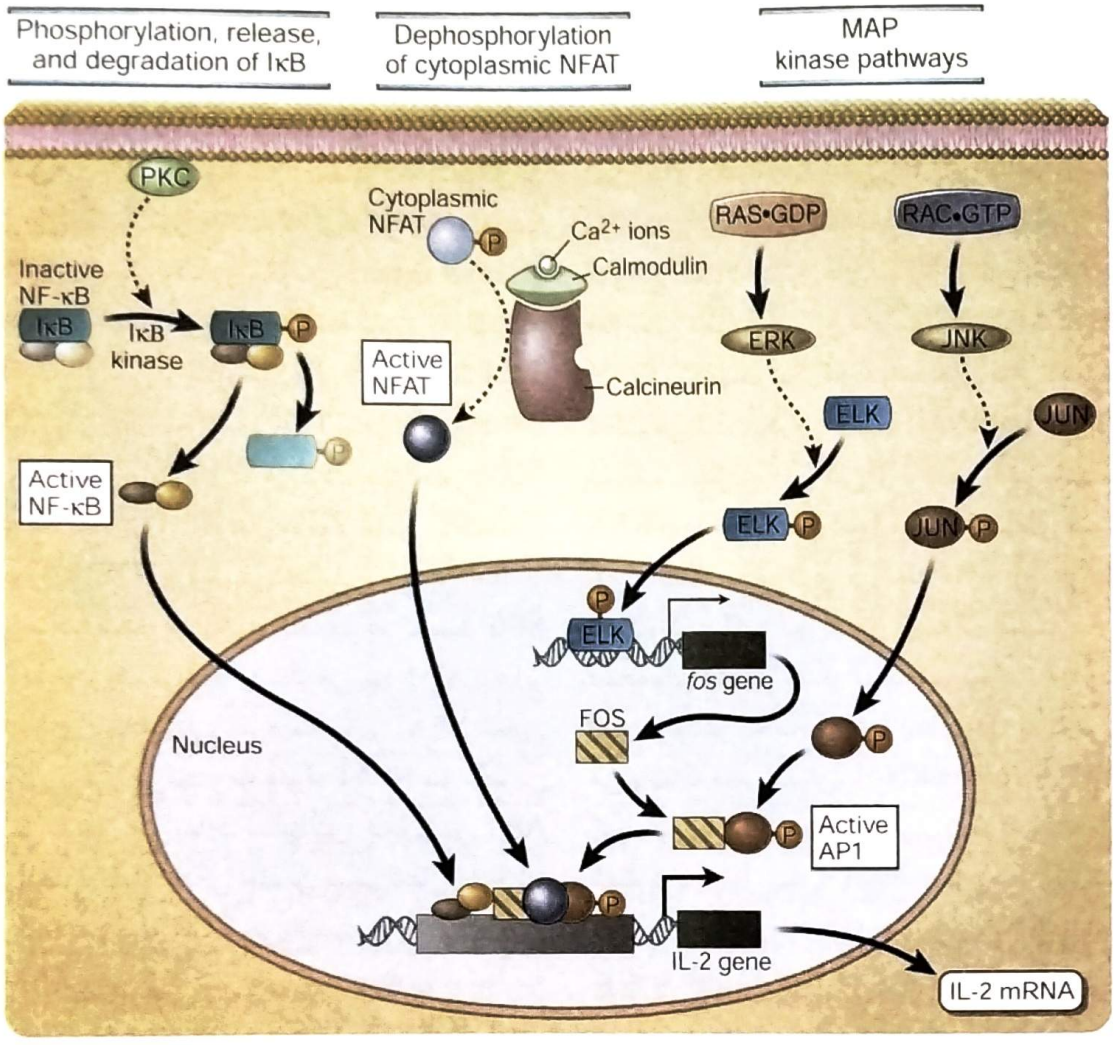
تاکنون، چندین مسیر انتقال سیگنال مختلف شرح داده شده‌اند که از طریق اتصال لیگاند به TCR آغاز شده و به فعال‌شدن آنزیم‌های مختلف می‌انجامند: مسیرهای MAP کیناز - پروتئین G که منجر به فعال‌شدن کینازهایی مانند ERK و JNK می‌شود، مسیر وابسته به کلسیم -PLCγ1 که به فعال‌شدن فسفاتاز کلسی‌نورین منجر می‌شود و یک مسیر وابسته به DAG که باعث فعال‌شدن PKC می‌شود. هر یک از این مسیرها در بروز ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های مورد نیاز برای گسترش کلونی، تمایز و اعمال اجرایی سلول T، شرکت می‌کنند. در ادامهٔ بخش مکانیسم‌هایی که از طریق آنها، این مسیرهای مختلف انتقال‌دهندهٔ سیگنال، نسخه‌برداری ژن‌های مختلف در سلول‌های T را تحریک می‌کنند شرح داده خواهد شد.

فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری، که بیان ژن سلول T را تنظیم می‌کنند

آنزیم‌های تولیدشده از طریق سیگنال‌رسانی TCR، فاکتورهای نسخه‌برداری را فعال می‌کنند که به نواحی تنظیمی بسیاری از ژن‌های سلول‌های T متصل‌شده و به موجب آن نسخه‌برداری ژن‌ها را افزایش می‌دهند (شکل ۱۶-۷). بیشتر دانش ما در زمینهٔ تنظیم نسخه‌برداری ژن‌ها در سلول‌های T بر اساس بررسی‌های بیان ژن سایتوکاین، پایه‌گذاری شده است. تنظیم نسخه‌برداری اکثر ژن‌های سایتوکاین‌ها در سلول‌های T با اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری به توالی‌های نوکلئوتیدی در نواحی پروموتر و افزاینده (enhancer) آن ژنها، صورت می‌پذیرد. برای نمونه، ناحیهٔ پروموتر در سمت ′۵ اگزون‌های کدکننده ژن IL-2 شامل یک قطعه به طول تقریبی ۳۰۰bp است که حاوی جایگاه اتصالی برای چندین فاکتور نسخه‌برداری مختلف است. تمام این جایگاه‌ها، باید توسط فاکتورهای نسخه‌برداری اشغال شوند تا حداکثر بیان IL-2 صورت بگیرد. فاکتورهای نسخه‌برداری مختلف توسط مسیرهای انتقال سیگنال سیتوپلاسمی متفاوت فعال می‌شوند و ضرورت حضور فاکتورهای نسخه‌برداری متعدد، به دلیل فعال‌شدن مسیرهای انتقال سیگنال متعدد بعد از شناسایی آنتی‌ژن است. اصول مشابهی در مورد القاء بروز تعداد زیادی از ژن‌های دیگر سلول‌های T نظیر ژن‌های کدکنندهٔ پذیرنده سایتوکاین‌ها و مولکول‌های اجرایی حاکم است، اگرچه ژن‌های مختلف ممکن است به ترکیب‌های مختلف از فاکتورهای نسخه‌برداری پاسخ دهند.

سه فاکتور نسخه‌برداری که از طریق شناسایی آنتی‌ژن در سلول‌های T فعال می‌شوند و به نظر می‌رسد که برای اکثر پاسخ‌های سلول T اساسی باشند، شامل NFAT (nuclear factor of activated T cells)، AP-1 و NF-κB می‌باشند.

- **NFAT** فاکتور نسخه‌برداری مورد نیاز جهت بروز ژن‌های کد کننده IL-2، IL-4، TNF و سایر ژن‌های سایتوکاین‌هاست. NFAT در یک شکل سرین فسفریله غیرفعال در سیتوپلاسم لنفوسیت‌های T در حال استراحت وجود دارد و از طریق فسفاتاز **کلسی‌نورین** وابسته به کلسیم - کالمودولین فعال می‌شود. کلسی‌نورین، NFAT سیتوپلاسمی را دفسفریله کرده و یک سیگنال استقرار در هسته را ایجاد می‌کند و به NFAT امکان می‌دهد تا به هسته مهاجرت کند. در هسته، NFAT معمولاً همراه با سایر فاکتورهای نسخه‌برداری نظیر AP-1 به نواحی تنظیم‌کنندهٔ ژن‌های IL-2 و سایر ژن‌های سایتوکاین‌ها متصل می‌شود. مکانیسم فعال‌شدن NFAT به صورت غیرمستقیم و با مطالعهٔ مکانیسم اثر داروهای سرکوبگر ایمنی از جمله سیکلوسپورین (cyclosporine) شناخته شده است. این دارو و جزء مشابه آن از نظر عملکرد به نام تاکرولیموس (FK506) فرآورده‌های طبیعی قارچ‌ها هستند و عوامل درمانی اصلی مورد استفاده جهت درمان رد پیوند می‌باشند (فصل ۱۷ را ببینید). این عوامل عمل خود را به طور عمده با مهار نسخه‌برداری از ژن‌های سایتوکاین‌های سلول T انجام می‌دهند. سیکلوسپورین به پروتئین سیتوزولی به نام سیکلوفیلین (cyclophilin)



شکل ۱۶-۷. فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری در سلول‌های T. مسیرهای انتقال سیگنال متعددی در سلول‌های T تحریک‌شده باآنتی‌ژن به هم ملحق می‌شوند و فاکتورهای نسخه‌برداری که بروز ژن‌های مختلف (در این مورد ژن IL-2) را تحریک می‌کنند، تولید می‌نمایند. مسیر کلسیم ـ کالمودولین، NFAT را فعال می‌کند و مسیرهای RAS و RAC دو جزء AP-1 را تولید می‌کنند. ارتباط بین سیگنال‌های TCR و فعال‌شدن NF-κB کمتر شناخته شده است. (NF-κB به صورت کمپلکس با دو زیرواحد نشان داده می‌شود که معمولاً در سلول‌های T پروتئین‌های p50 و p65 می‌باشند که بر اساس اندازهٔ مولکولی‌شان برحسب کیلودالتون نامگذاری شده‌اند.) PKC در فعال‌شدن سلول T اهمیت دارد و ایزوفرم PKC-θ اهمیت ویژه‌ای در فعال‌شدن NF-κB دارد. این فاکتورهای نسخه‌برداری به طور هماهنگ عمل می‌کنند تا بیان ژن را تنظیم کنند. همچنین توجه کنید که مسیرهای انتقال سیگنال مختلف به صورت فعال‌کنندهٔ منحصر به فرد فاکتورهای نسخه‌برداری نشان داده شده‌اند اما ممکن است همپوشانی قابل توجهی وجود داشته باشد و هر مسیر در فعال‌کردن فاکتورهای نسخه‌برداری متعددی نقش داشته باشد. AP1, activator protein 1; GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine triphosphate; IL-2, interleukin-2; NFAT, nuclear factor of activated T cells; PKC, protein kinase C; TCR, T cell receptor

متصل می‌شود و تاکرولیموس به پروتئینی با یک ساختار مشابه به نام FKBP (FK506-binding protein) اتصال می‌یابد. کمپلکس‌های سیکلوسپورین - سیکلوفیلین و FKBP- تاکرولیموس به کلسی‌نورین متصل شده و آن را مهار می‌کنند (از اینرو این داروها را مهارکننده‌های کلسی‌نورین می‌نامند) و بنابراین مانع جابجایی NFAT به هسته می‌شوند.

- **AP-1** یک فاکتور نسخه‌برداری است که در بسیاری از

انواع سلول‌ها یافت می‌شود، ولی در لنفوسیت‌های T به طور اختصاصی به وسیلهٔ سیگنال‌های ارسالی از طریق TCR فعال می‌گردد. در حقیقت AP-1 نام خانواده‌ای از فاکتورهای اتصالی به DNA است که متشکل از دایمرهای دو پروتئین هستند که از طریق یک موتیف ساختاری مشترک به نام زیپ‌لوسین (leucine zipper) به همدیگر متصل می‌شوند. شناخته شده‌ترین فاکتور AP-1 ترکیبی از پروتئین‌های FOS و Jun است. سیگنال‌های القاءشده توسط TCR منجر به ظهور AP-1 فعال در هستهٔ سلول‌های T می‌گردد. همان طور که قبلاً بحث شد تشکیل AP-1 فعال معمولاً شامل ساخته‌شدن پروتئین FOS و فسفریله‌شدن پروتئین Jun از پیش‌ساخته شده، می‌باشد، که هر دو توسط MAP کینازها تحریک می‌شود. به نظر می‌رسد AP-1 با سایر فاکتورهای نسخه‌برداری در هسته نظیر NFAT تماس فیزیکی برقرار می‌کند و به همراه NFAT به بهترین شکل عمل می‌نماید. بنابراین، فعال‌شدن AP-1 نشان‌دهندهٔ نقطهٔ تلاقی چندین مسیر انتقال سیگنال آغاز شده به وسیلهٔ TCR می‌باشد.

- **NF-κB** گروهی از فاکتورهای نسخه‌برداری مرتبط به هم هستند که در پاسخ به سیگنال‌های TCR فعال می‌شوند و برای سنتز سایتوکاین‌ها ضروری هستند. پروتئین‌های NF-κB، همودایمرها یا هترودایمرهایی از پروتئین‌هایی هستند که مشابه *c-REL* بوده و در نسخه‌برداری بسیاری از ژن‌ها در انواع گوناگون سلول‌ها اهمیت دارد. مسیر NF-κB نه تنها برای فعال‌شدن وابسته به پذیرنده آنتی‌ژنی در لنفوسیت، بلکه برای پاسخ به سیگنال‌رسانی مولکول‌های شناسایی کنندهٔ الگو در ایمنی ذاتی نظیر TLRها و پذیرنده‌های سایتوکاینی دارای اهمیت می‌باشند که به تفصیل در پایان این فصل مورد بحث قرار گرفته است.

توضیح ارتباطات بین پروتئین‌های مختلف سیگنال‌رسان، فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری و پاسخ‌های عملکردی سلول‌های T، اغلب مشکل است زیرا این واکنش‌های متقابل بین مسیرهای سیگنال رسان پیچیده بوده و به خوبی شناخته نشده‌اند. همچنین جهت سهولت، ما اغلب سیگنال رسانی را به صورت مسیرهای خطی توضیح می‌دهیم اما احتمالاً بیانگر پیچیدگی و اتصال داخلی موجود، در واقعیت نمی‌باشد. در نهایت، ما برای نشان دادن اینکه چگونه شناسایی آنتی‌ژن منجر به تغییرات بیوشیمیایی می‌شود، بر چند مسیر انتخاب شده تمرکز کرده‌ایم، اما واضح است که ملکول‌های سیگنال رسان بسیار دیگری در فعال‌شدن ناشی از آنتی‌ژن لنفوسیت‌ها، دخالت دارند.

یک مکانیسم دیگر که به واسطه آن فعال شدن سلول T تنظیم می‌شود، **میکرو RNAها (miRNAs)** می‌باشند که مسئولیت مهار بروز ژن پس از ترجمه را بر عهده دارند. miRNAها، RNAهای کوچک غیر کدکننده‌ای هستند که از روی DNA نسخه‌برداری می‌شوند اما به پروتئین‌ها ترجمه نمی‌شوند. عملکرد آنها به طور اولیه در هسته به صورت نسخه‌های ابتدایی بلندتر تولید می‌شوند که توسط یک آندوریبونوکلئاز به نام دروشا (Drosha) پردازش شده و می‌توانند به صورت پیش- miRNA (pre-miRNA)های کوتاهتری که ساختار سنجاق سری دارند به سیتوزول منتقل شوند. در سیتوزول پیش- miRNAها توسط یک اندونوکلئاز دیگر به نام دایسر (Dicer) به صورت miRNA دورشته‌ای کوتاه به طول ۲۱ تا ۲۲ جفت باز پردازش شده، و به همراه چندین پروتئین نظیر آرگونات با یکدیگر تشکیل کمپلکس‌هایی تحت عنوان RISC (کمپلکس خاموش کننده القا شده توسط RNA، RNA-induced silencing complexes) می‌دهند. یک رشته miRNA می‌تواند با سکانس مکمل خود در تعدادی از mRNAهای سلولی متصل شود. اگر ۶ تا ۸ سکانس جفت باز miRNA که mRNA را شناسایی می‌کند به صورت کامل مکمل mRNA باشد، mRNA احتمالاً هدف تخریب واقع می‌شود اما اگر این سکانس‌ها به صورت کامل مکمل نباشند، ترجمهٔ mRNA مهار می‌شود. در هر دو مورد، نتیجه کاهش پروتئین‌های کد شده توسط ژن مورد هدف miRNA می‌باشد. در سلول‌های T، بیان اکثر miRNAها به طور کلی به دنبال فعال‌شدن کاهش می‌یابد. به علاوه پروتئین آرگونات یوبی‌کوئیتینه و تخریب می‌شود، متعاقباً عملکرد miRNA کاهش می‌یابد و بیان بسیاری از پروتئین‌های مورد نیاز برای پیشرفت مراحل پایین دست چرخه سلولی به هنگام فعال شدن سلول T را با مشکل مواجه می‌کند.

تعدیل سیگنال‌رسانی سلول T از طریق پروتئین تیروزین فسفاتازها

تیروزین فسفاتازها بخش‌های فسفات را از واحدهای تیروزین پروتئین‌ها برمی‌دارند و به طور کلی سیگنال رسانی TCR را مهار می‌نمایند. دو عدد تیروزین فسفاتاز که دارای فعالیت مهاری در لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌های خونی هستند، SHP-1 و SHP-2 (فسفاتازهای دارای دومین SH2 نوع ۱ و ۲) نامیده می‌شوند. فسفاتازهای مهاری عموماً به ITIMها در دم‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مهاری که خودشان توسط تیروزین کینازهای القا شده در طی فعال‌شدن لنفوسیت‌ها فسفریله شده‌اند، فراخوانی می‌شوند. این فسفاتازها انتقال سیگنال را از طریق برداشت بخش‌های فسفات از واحدهای تیروزین در مولکول‌های سیگنال رسان کلیدی مهار می‌نمایند و در نتیجه از نظر عملکردی آنتاگونیست تیروزین کینازها می‌باشند. فسفاتاز مهاری دیگر که بر روی فسفوپروتئین‌ها عمل نمی‌کند اما تا حدودی برای یک اینوزیتول فسفولیپید اختصاصی است، SHIP (SH2 domain-containing inositol phosphatase) نامیده می‌شود. همچون SHP-1 و SHP-2، SHIP به توالی‌های ITIM فسفوریله بر روی پذیرنده‌های مهاری خاصی متصل می‌شود. SHIP یک گروه فسفات را از PIP3 در سطح داخلی غشاء پلاسمایی، برمی‌دارد و در نتیجه سیگنال رسانی PI3 ـ کیناز را مهار می‌نماید.

اگرچه اکثر فسفاتازها سیگنال رسانی لنفوسیت‌ها را کاهش می‌دهند، یک تیروزین فسفاتاز به نام CD45 فعال‌شدن لنفوسیت را تسهیل می‌نماید. پروتئین CD45 یک تیروزین فسفاتاز پذیرنده‌ای بیان شده در همه سلول‌های خونساز بارز می‌شود. CD45 یک پروتئین غشایی اینتگرال می‌باشد که دم سیتوپلاسمی آن دارای دومین‌های تیروزین فسفاتاز پشت سر هم است. CD45 واحدهای تیروزین مهاری را در خانواده کینازهای SRC (شامل کینازهای Lck و Fyn در سلول T) دفسفوریله می‌نماید و در نتیجه در تولید کینازهای فعال مشارکت می‌نماید.

پذیرنده‌های کمک تحریکی در سیگنال‌رسانی سلول‌های T

سیگنال‌های کمک تحریکی (costimulatory signals) توسط پذیرنده‌های شناسایی کنندهٔ لیگاند روی APCها تولید می‌شود و با سیگنال‌های TCR همکاری می‌نمایند تا باعث پیشبرد فعال‌شدن سلول‌های T شوند. فرضیه دو سیگنال برای فعال‌شدن سلول T در فصل‌های ۱ و ۴ معرفی شد. مفهوم ایمونولوژی، پاسخ‌های با واسطه TCR به MHC و پپتید روی یک APC به عنوان سیگنال ۱ تلقی می‌شود. سلول‌های T تنها زمانی به طور کامل فعال می‌شوند که یک پپتید بیگانه در زمان فعال‌شدن سیستم ایمنی ذاتی توسط یک پاتوژن یا برخی محرک‌های دیگر التهاب، شناسایی شود. لیگاندهای کمک تحریکی، سیگنال‌های خطر (یا سیگنال ۲) می‌باشند، که بر روی APCها توسط میکروب‌ها القا می‌شوند. لذا به منظور آنکه فعال‌شدن بهینه سلول T رخ دهد، می‌بایست ترکیبی از شناسایی آنتی‌ژن بیگانه با یک حس (sense) خطر (danger) وجود داشته باشد.

خانواده CD28 از پذیرنده‌های کمک تحریکی

بهترین کمک محرکهای شناخته شده برای لنفوسیت‌های T، یک جفت پروتئین مرتبط به نام‌های B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) هستند که بر روی سلول‌های دندریتیک فعال، و سایر APCها بارز می‌شوند و به پذیرندهٔ CD28 روی سلول‌های T متصل می‌شوند. مولکول **CD28** پذیرنده اصلی کمک تحریک برای تحویل سیگنال‌های دوم جهت فعال‌شدن سلول T می‌باشد. نقش‌های بیولوژیک خانواده پروتئین‌های B7 و CD28 با جزئیات بیشتر در فصل ۹ شرح داده می‌شود. پذیرندهٔ فعال‌کنندهٔ دیگر خانوادهٔ CD28، پذیرنده‌ای با نام ICOS (inducilble costimulator) می‌باشد که یک نقش مهم در تکامل سلول T یاریگر فولیکولار بازی می‌نماید و در فصل ۱۲ در مورد آن بحث خواهد شد.

مولکول‌های CD2/SLAM از خانواده پذیرنده‌های کمک تحریکی

سایر پروتئین‌ها غیر از اعضاء خانواده CD28 نیز در فعال‌سازی سلول T مشارکت دارند. خانوادهٔ CD2 از پروتئین‌های همولوگی که در فعالسازی سلول‌های T و NK نقش دارند، تشکیل شده است. در سلول‌های T انسان، CD2 هم به عنوان مولکول چسبان بین سلولی و هم انتقال دهندهٔ سیگنال عمل می‌کند.

یک زیرگروه مجزا از خانواده پروتئین‌های CD2 به نام

خانواده **SLAM** (signaling lymphocytic activation molecule) شناخته شده است. SLAM، همانند سایر اعضای خانواده CD2، یک پروتئین غشایی اینتگرال است که حاوی ۲ دومین Ig خارج سلولی و یک دم سیتوپلاسمی طویل می‌باشد. دم سیتوپلاسمی SLAM و البته نه CD2، حاوی یک دومین سوئیچ (ITSM) است که از موتیف‌های ITAM و ITIM که در سایر پذیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری یافت می‌شوند، متفاوت می‌باشد.

دومین‌های Ig خارج سلولی روی SLAM در واکنش‌های هوموفیلیک دخالت دارند. SLAM بر روی یک سلول T می‌تواند با SLAM روی یک سلول دندریتیک وارد واکنش شود و در نتیجه دم سیتوپلاسمی SLAM می‌تواند سیگنال‌هایی را به سلول T بفرستد. موتیف ITSM به SAP متصل می‌شود و SAP (SLAM-associated protein) یک پل بین SLAM و Fyn (یک کیناز خانواده SRC که آن نیز با پروتئین‌های CD3 در سلول‌های T ارتباط دارد) تشکیل می‌دهد. SLAM و سایر اعضای خانواده SLAM به عنوان پذیرنده‌های کمک تحریکی در سلول‌های T، سلول‌های NK و برخی سلول‌های B عمل می‌کنند. همانطور که در فصل ۲۱ بحث خواهد شد، موتاسیون‌هایی در ژن SH2D1A کدکنندهٔ SAP موجب یک بیماری به نام **سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X (X-Linked lymphoproliferative syndrome [XLP])** می‌باشد.

یک عضو مهم خانواده SLAM در سلول‌های NK، سلول‌های $CD8^+$ T و سلول‌های $\gamma\delta$T **2B4** نامیده می‌شود. دم سیتوپلاسمی 2B4، همانند SLAM، حاوی یک موتیف ITSM است که به پروتئین آداپتور SAP متصل می‌شود و با فراخوانی Fyn باعث القای سیگنال فعال‌سازی می‌گردد. نقص سیگنال رسانی 2B4 می‌تواند در بیماران نقص ایمنی مبتلا به سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X (XLP) مؤثر باشد (فصل ۲۱ را ببینید).

تغییرات متابولیک در حین فعال شدن سلول‌های T

هنگامی که سلول‌ها فعال می‌شوند، نیازمند افزایش فعالیت متابولیک خود به منظور مقابله با افزایش نیازها در پاسخ سلولی می‌باشند. این پدیده در سیستم ایمنی به نحو احسن در مورد سلول‌های T مورد مطالعه قرار گرفته است. به محض فعال شدن با آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها، سلول‌های T انتقال گلوکز را افزایش داده و تولید انرژی را از فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی به گلیکولیز، حتی در حضور اکسیژن فراوان تغییر می‌دهند که این رویداد به عنوان گلیکولیز هوازی یا اثر واربرگ (Warburg effect) شناخته می‌شود (شکل ۱۷-۷ را مشاهده نمایید). این پدیده اولین بار در سلول‌های توموری شرح داده شد اما امروزه به عنوان یک مکانیسم مهم مورد استفاده در بسیاری از سلول‌های در حال تکثیر مطرح است. اگرچه گلیکولیز، ATP (مولکولی که سلول برای ذخیره و آزادسازی انرژی استفاده می‌کند) کمتری نسبت به فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌کند، با این حال گلیکولیز از سوبستراهای دیگر به غیر از گلوکز مانند اسیدهای آمینه و لیپیدها استفاده نمی‌کند و بنابراین این سوبستراها را برای فراهم کردن واحدهای سازنده ضروری که برای سنتز ماکرومولکول‌های جدید و تقسیم سلولی مورد نیاز هستند، حفظ می‌کند. گلیکولیز هوازی در لنفوسیت‌ها می‌تواند نه تنها برای تکثیر سلولی، بلکه برای تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی و برای تولید سایتوکاین‌های اجرایی نیز حائز اهمیت باشد.

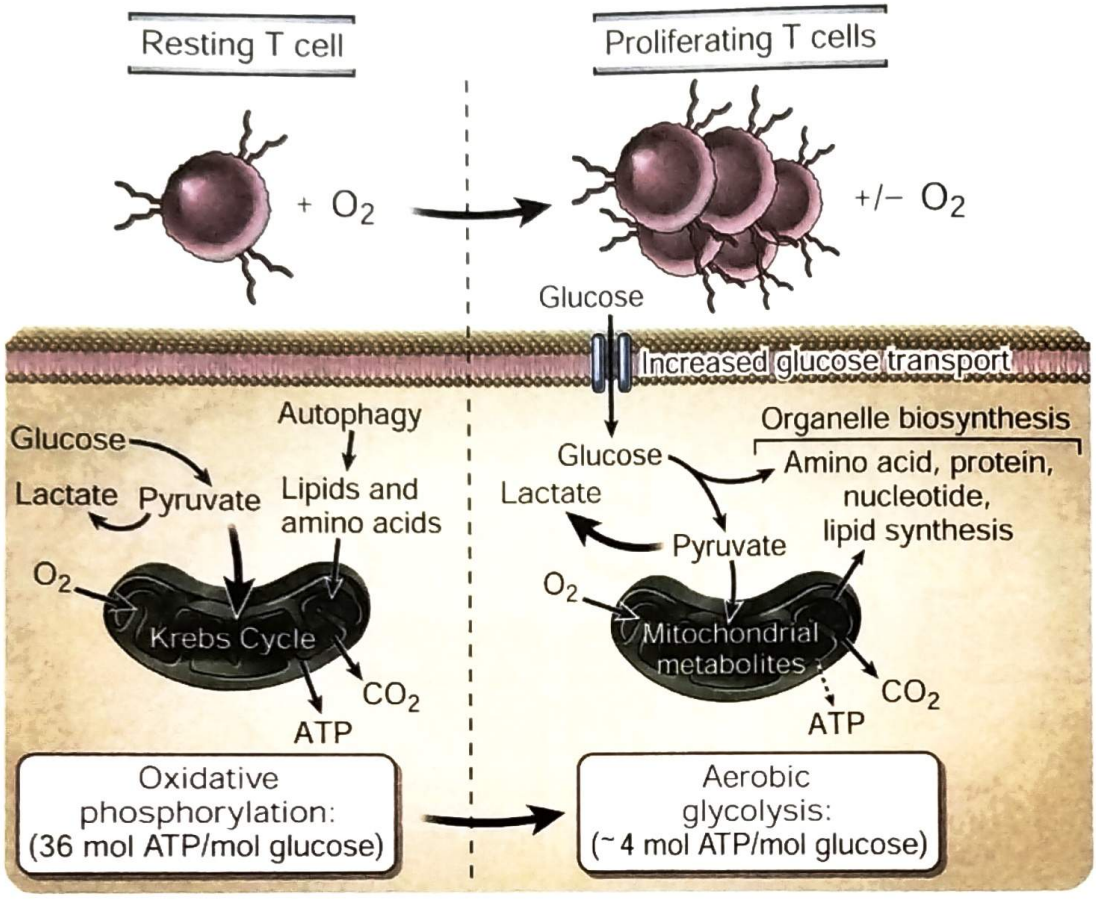
کمپلکس پذیرندهٔ آنتی‌ژنی لنفوسیت B

پذیرندهٔ آنتی‌ژنی لنفوسیت B شکل غشاءگذر مولکول آنتی‌بادی همراه با دو زنجیرهٔ سیگنال‌رسان می‌باشد.

ساختار آنتی‌بادی‌ها با جزئیات بیشتر در فصل ۵ شرح داده شد. در اینجا ما بر روی برخی خصوصیات مهم اشکال غشائی Ig و پروتئین‌های همراه با آن‌ها تمرکز می‌کنیم و در رابطه با چگونگی ارسال سیگنال توسط آنها به سلول‌های B بحث خواهیم کرد. به دلیل این که مسیرهای سیگنال رسانی بسیار شبیه به سلول‌های T می‌باشد، ما این مسیرها را بدون جزئیات زیاد اشاره می‌کنیم. همان‌گونه که در قبل اشاره گردید شباهت‌ها و تفاوت‌های قابل توجهی بین پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و T وجود دارد (جدول ۱-۷ را ببینید).

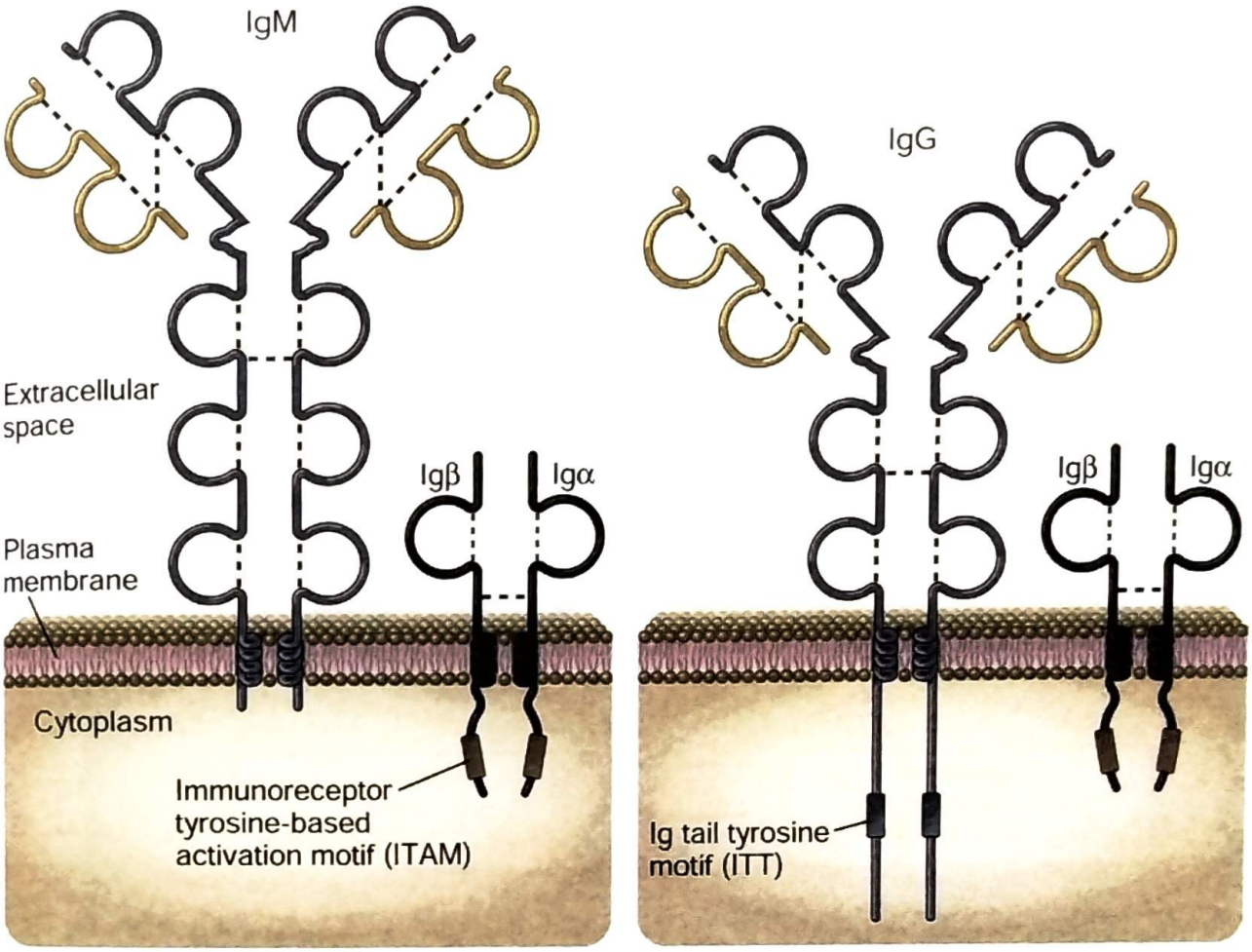
ساختار پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول B

IgM و IgD غشایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B



شکل ۱۷-۷. تغییرات متابولیک در حین فعال شدن سلول‌های T. در سلول‌های T در حال استراحت مسیر اصلی تولید انرژی فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی است. در طی فعال شدن، تعویض به گلیکولیز هوازی صورت می‌گیرد که انرژی کمتری تولید می‌کند اما باعث حفظ و تولید واحدهای سازنده در بیوسنتز اندامک‌های سلولی می‌شود، که برای تکثیر سلولی و پاسخ‌های عملکردی مورد نیاز است. ATP, adenosine triphosphate

بکر هستند حاوی دنباله‌های سیتوپلاسمی کوتاه متشکل از تنها سه اسید آمینه (لیزین، والین و لیزین) می‌باشند. این دنباله‌ها بسیار کوچکتر از آن هستند که بتوانند سیگنال‌های ایجادشده بر اثر شناسایی آنتی‌ژن را منتقل کنند. سیگنال‌های با واسطهٔ Ig توسط دو مولکول دیگر به نام‌های Igα و Igβ انتقال می‌یابد که به وسیله پیوندهای دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند و در سلول‌های B به صورت غیرکووالان همراه با Ig غشایی بر سطح سلول بارز می‌شوند (شکل ۱۸-۷). عملکرد این پروتئین‌ها در سلول‌های B مشابه عملکرد پروتئین‌های CD3 و ζ در سیگنال‌رسانی TCR است. آنها دارای یک موتیف ITAM در دم‌های سیتوپلاسمی خودشان می‌باشند و جهت انتقال مولکول‌های Ig غشایی به سطح سلول ضروری هستند و این دو پروتئین همراه با Ig غشایی **کمپلکس پذیرندهٔ سلول B (BCR)** را تشکیل می‌دهند. دم‌های Igα و Igβ به صورت فیزیکی با تیروزین کینازهای خانوادهٔ SRC شامل LYN، FYN و BLK همراه می‌باشند. کمپلکس‌های BCR در سلول‌های B دچار تعویض ایزوتیپ شده، همچون سلول‌های B خاطره‌ای، دارای Igهای غشائی هستند که ممکن است از کلاس‌های IgG، IgA یا IgE باشند (فصل ۱۲ را ببینید). مولکول‌های IgG و IgE غشایی دارای دم‌های سیتوپلاسمی طویل‌تری حاوی موتیف‌های حفاظت شدهٔ آسپارتات (یا گلوتامات) - تیروزین - آرژنین - آسپاراژین - متیونین می‌باشند که موتیف دم تیروزین ایمونوگلبولین (Ig tail tyrosine: ITT) نامیده می‌شوند از نظر سکانس (و عملکرد) با موتیف سیگنال‌رسان در دم سیتوپلاسی کمک پذیرندهٔ CD28 در



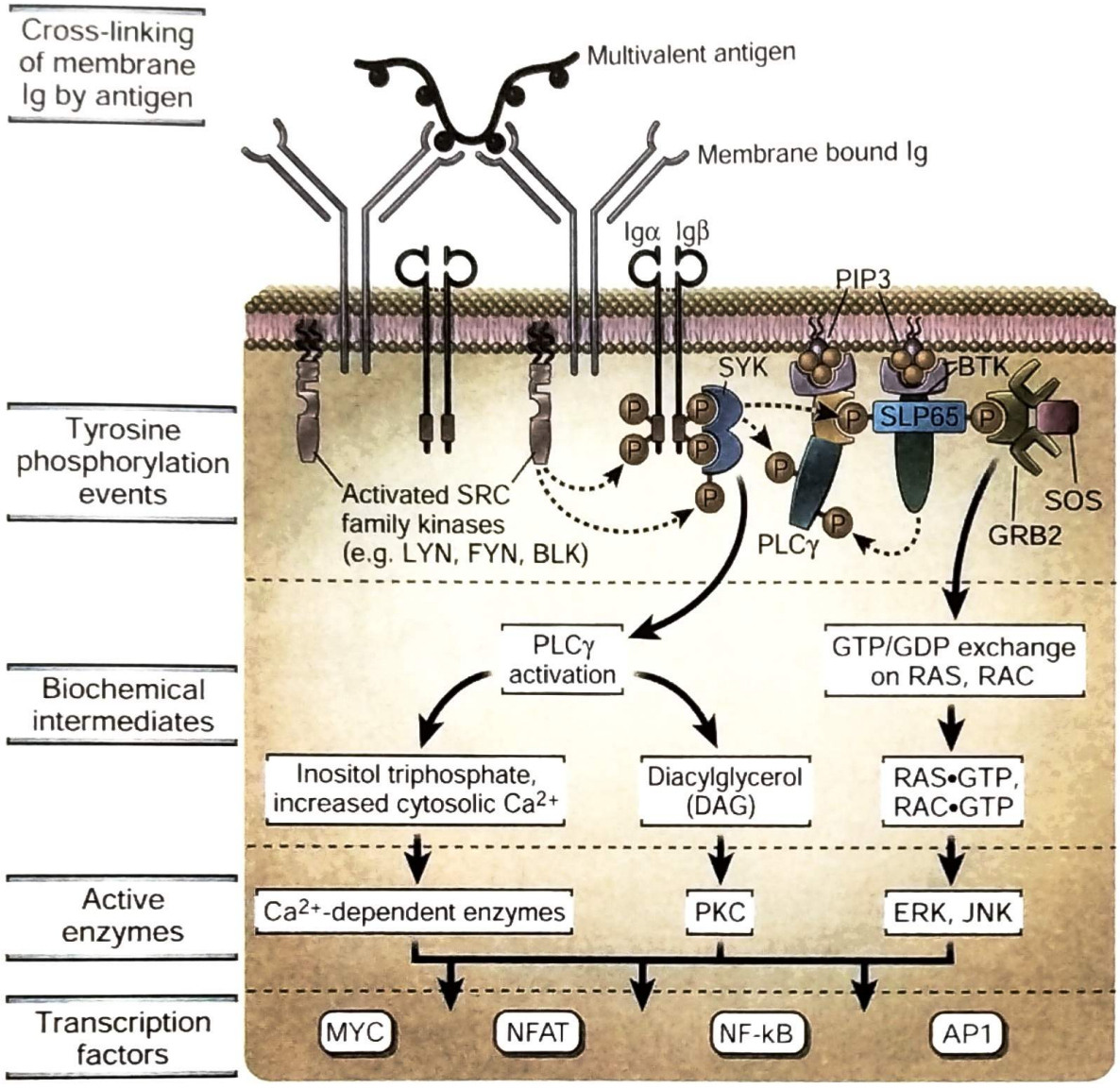
شکل ۱۸-۷. کمپلکس پذیرنده آنتی‌ژن سلول B. همانگونه که در پنل سمت چپ دیده می‌شود، IgM غشایی و IgD در سطح سلول‌های B بالغ همراه با مولکول‌های Igα و Igβ که حاوی ITAMهایی در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود هستند، دیده می‌شوند. این ITAMها اعمال انتقال سیگنال را انجام می‌دهند. در پنل سمت راست، دم سیتوپلاسمی IgG (که مشابه آن در مورد IgE غشایی هم صادق است) دارای موتیف‌های حاوی تیروزین به نام دم تیروزینی ایمونوگلبولین (ITT) می‌باشد که به تشدید سیگنال‌رسانی پذیرندهٔ سلول B در سلول‌های B خاطره کمک می‌نماید.

سلول‌های T شباهت دارد.

آغاز سیگنال‌رسانی از طریق پذیرندهٔ سلول B

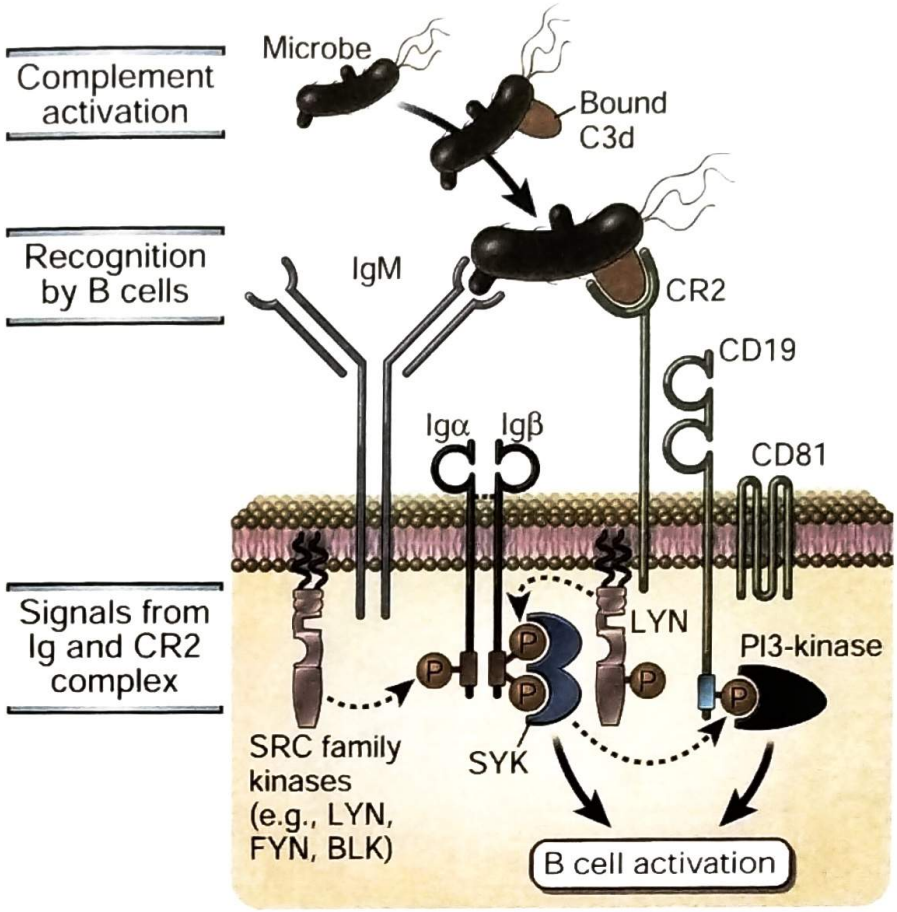
آغاز سیگنال‌رسانی توسط آنتی‌ژن‌ها و به واسطهٔ اتصال متقاطع BCR اتفاق می‌افتد. اتصال متقاطع IgM و IgD غشایی از طریق آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی، کینازهای خانواده SRC وابسته به Igα و Igβ نظیر LYN را مجاور یکدیگر می‌آورد. برهم‌کنش‌های فیزیکی بعدی مولکول‌های کیناز این آنزیم‌ها را فعال کرده، آنها را قادر می‌سازد تا بنیان‌های تیروزین را در ITAMهای Igα و Igβ فسفریله نمایند. فسفوریله‌شدن واحدهای تیروزین ITAM، همه وقایع انتقال سیگنال پائین‌دست را آغاز می‌کند (شکل ۱۹-۷).

پذیرنده‌های Ig که اتصال متقاطع یافته‌اند، وارد lipid raft ها می‌شوند که در آنجا بسیاری از پروتئین‌های آداپتور و مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال در همراهی با تیروزین کینازهای خانوادهٔ SRC نظیر LYN، FYN و BLK تجمع یافته‌اند. فسفریلاسیون واحدهای تیروزین در ITAMهای Igα و Igβ، محلی را برای قرارگیری دومین‌های SH2 پشت سر هم تیروزین کیناز Syk فراهم می‌کند. Syk هومولوگ ZAP70 است و عملکردی مشابه آنچه ZAP70 در سلول‌های T دارد را در سلول‌های B عهده‌دار می‌باشد. Syk هنگامی فعال می‌شود که به واحدهای تیروزین فسفریله در ITAMها اتصال یابد یا ممکن است توسط کینازهای خانوادهٔ SRC که با BCR در ارتباط هستند، در واحدهای



شکل ۱۹-۷. انتقال سیگنال توسط کمپلکس BCR. اتصال متقاطع Ig غشایی سطح سلول‌های B توسط آنتی‌ژن، منجر به تجمع و فعال‌شدن تیروزین کینازهای خانوادهٔ SRC و فسفریلاسیون تیروزین ITAMها در دنباله‌های سیتوپلاسمی مولکول‌های Igα و Igβ می‌شود. این رخداد منجر به قرارگیری Syk و در پی آن وقایع فسفوریلاسیون تیروزین، همانطور که رسم شده است، می‌شود. آبشارهای انتقال سیگنال متعددی به دنبال این وقایع روی می‌دهند (همان طور که نشان داده شده است) و منجر به فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری متعدد می‌شوند. این مسیرهای انتقال سیگنال شبیه مسیرهایی هستند که در سلولهای T شرح داده شدند. AP1, activator protein 1; GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine triphosphate; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; NFAT, nuclear factor of activated T cell; NF-κB, nuclear factor κB; PLCγ1, phospholipase Cγ1; PIP3, phosphatidylinositol trisphosphate; PKC, protein kinase C

تیروزین خاص فسفریله گردد و به این ترتیب فعالیت آن افزایش یابد. هر دو کینازهای خانوادهٔ SRC و Syk به فعال‌شدن Btk که یک تیروزین کیناز ضروری در سلول‌های B است کمک می‌کنند. اگر آنتی‌ژن تک ظرفیتی (monovalent) باشد و قادر به اتصال متقاطع چندین مولکول Ig نباشد، در هر حال، تا اندازه‌ای سیگنال رسانی اتفاق می‌افتد اما فعال‌سازی بیشتر توسط سلول‌های T یاریگر به منظور فعال‌کردن کامل سلول‌های B ضروری می‌باشد، همان‌طور که در فصل ۱۲ شرح داده می‌شود.



شکل ۲۰-۷. نقش کمپلمان در فعال‌شدن سلول B. سلول‌های B کمپلکسی از پذیرنده کمپلمان CR2، CD19 و CD81 را بارز می‌کنند. آنتی‌ژن‌های میکروبی که به قطعهٔ C3d کمپلمان متصل شده‌اند، به طور هم زمان می‌توانند هم مولکول CR2 و هم Ig غشایی سطح یک سلول B را اشغال نمایند که موجب آغاز آبشار انتقال سیگنال از کمپلکس BCR و کمپلکس CR2 می‌شود. به همین دلیل، پاسخ به کمپلکس C3d ـ آنتی‌ژن در مقایسه با پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی تنها، افزایش بیشتری می‌یابد.

نقش پذیرندهٔ کمپلمان CR2/CD21 به عنوان کمک پذیرنده سلول‌های B

فعال‌شدن سلول‌های B توسط سیگنال‌هایی از پروتئین‌های کمپلمان و کمپلکس کمک پذیرندهٔ CD21، که بین ایمنی ذاتی و پاسخ‌های ایمنی هومورال ارتباط برقرار می‌کند، افزایش می‌یابد (شکل ۲۰-۷). مولکول‌های سطوح میکروبی و پلی‌ساکاریدها می‌توانند در غیاب آنتی‌بادی‌ها، مسیرهای آلترناتیو و لکتین کمپلمان را در طول پاسخ‌های ایمنی ذاتی فعال کنند (به فصول ۴ و ۱۳ نگاه کنید). آنتی‌ژن‌های پروتئینی و سایر آنتی‌ژن‌ها که کمپلمان را به صورت مستقیم فعال نمی‌کنند، ممکن است به آنتی‌بادی‌هایی که از قبل حضور داشته‌اند یا آنتی‌بادی‌هایی که در اوایل پاسخ تولید می‌شوند، متصل شوند که این کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال می‌کنند. فعال‌شدن کمپلمان منجر به شکست پروتئولیتیک پروتئین‌های کمپلمان می‌شود. جزء اصلی سیستم، پروتئینی به نام C3 است که تجزیه آن باعث تولید مولکولی به نام C3b می‌گردد که به طور کووالان به میکروب یا کمپلکس آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی متصل می‌شود. تجزیهٔ بیشتر C3b، احتمالاً قطعه‌ای به نام C3d تولید می‌کند که متصل به سطح میکروبی یا کمپلکس آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی باقی می‌ماند. لنفوسیت‌های B پذیرنده‌ای برای C3d به نام پذیرندهٔ نوع ۲ کمپلمان (CR2 یا CD21) را بروز می‌دهند. کمپلکس C3d و آنتی‌ژن یا کمپلکس C3d و آنتی‌ژن - آنتی‌بادی به سلول‌های B متصل می‌شوند، که Ig غشایی آنتی‌ژن را می‌شناسد و CR2 نیز C3d متصل به آنتی‌ژن را

شناسایی می‌کند (شکل ۲۰-۷).

CR2 در سطح سلول‌های B بالغ به صورت کمپلکس با دو پروتئین غشایی دیگر یعنی CD19 و CD81 (که TAPA-1 نیز نامیده می‌شود)، بارز می‌شود. مجموعه CD81 ـ CD19 ـ CR2 اغلب مجموعه کمک پذیرنده سلول B نامیده می‌شوند، زیرا CR2 از طریق C3d چسبیده، به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شود که هم زمان با آن Ig غشایی به صورت مستقیم به آنتی‌ژن متصل می‌شود. اتصال C3d به پذیرنده کمپلمان سلول B، باعث نزدیک‌شدن CD19 به کینازهای همراه با BCR و فسفریله‌شدن سریع تیروزین دنباله سیتوپلاسمی CD19 می‌شود. این رخداد منجر به فعال‌شدن کیناز PI3 گشته و PI3 تولید می‌کند که به نوبهٔ خود باعث اتصال و فعالسازی BTK و $PLC\gamma_2$ می‌گردد، این روش مشابه روش فعال‌شدن PDK1 (شکل ۱۲-۷ را ببینید) و $PLC\gamma_1$ (شکل ۱۵-۷ را ببینید) در سلول‌های T می‌باشد. نتیجهٔ نهایی فعال‌شدن کمک پذیرنده، این است که پاسخ سلول‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن شدیداً افزایش یابد. پروتئین‌های کمپلمان تنها فعال‌کننده‌های سلول‌های B در ایمنی ذاتی نیستند. سایر لیگاندهای ایمنی ذاتی نظیر فلاژلین و اسیدهای نوکلئیک میکروبی می‌توانند سلول‌های B را از طریق TLRها فعال نمایند. سیگنال‌رسانی TLR در فصل ۴ و نقش آنها در فعالسازی سلول‌های B شرح داده شده است.

مسیرهای سیگنال‌رسانی در پائین‌دست پذیرندهٔ سلول B

پس از اتصال آنتی‌ژن به BCR، Syk و سایر تیروزین کینازها چندین مسیر سیگنال‌رسانی در پائین‌دست پذیرندهٔ سلول B را فعال می‌نمایند که توسط پروتئین‌های آداپتور تنظیم می‌شود (شکل ۱۹-۷ را ببینید). SYK فعال‌شده واحدهای تیروزین مهم بر روی پروتئین‌های آداپتور همچون SLP-65 (که BLNK نیز نامیده می‌شود) را فسفوریله می‌نماید. این اقدام، فراخوانی سایر آنزیم‌های دارای دومین متصل شونده به فسفوتیروزین (phosphotyrosine-binding [PTB]) و دومین SH2 به این پروتئین‌های آداپتور را تسهیل می‌نماید. این آنزیم‌ها شامل پروتئین‌های مبادله‌گر نوکلئوتید گوانین که می‌تواند به طور جداگانه RAS و RAC را فعال کنند، $PLC\gamma 2$ و تیروزین کیناز Btk و مواد دیگر می‌باشند. فراخوانی باعث تسهیل فعال‌شدن این ملکول‌های مجری پائین‌دست می‌شود که عموماً هر کدام به فعال‌شدن یک مسیر سیگنال رسانی مجزا کمک می‌نماید.

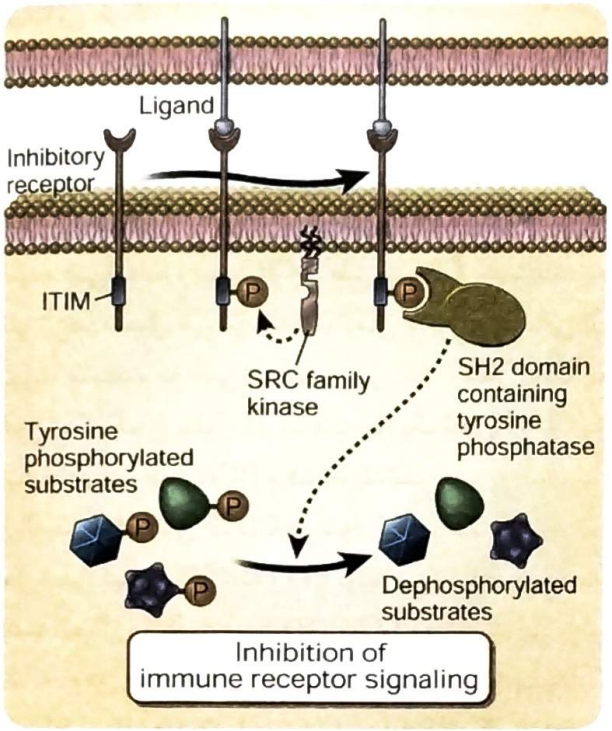
- ***مسیر کیناز RAS-MAP در سلولهای B تحریک شده با آنتی‌ژن فعال می‌گردد.*** فاکتور مبادله‌گر GTP/GDP یعنی SOS به طرف پروتئین آداپتور SLP-65 فراخوانده می‌شود و برای این منظور به GRB2 اتصال می‌یابد؛ سپس RAS به واسطهٔ SOS، از یک حالت غیرفعال متصل به GDP به حالت فعال متصل به GTP تبدیل می‌شود. RAS فعال شده در فعال‌شدن مسیر MAP کیناز ERK که پیشتر در رابطه با مسیر سیگنال رسانی سلول T توضیح داده شد، مداخله می‌نماید. به طور موازی ممکن است فعال‌شدن G پروتئین کوچک RAC به فعال‌شدن مسیر MAP کیناز JNK کمک نماید.
- ***فسفولیپاز C (PLC) اختصاصی فسفاتیدیل اینوزیتول،*** در پاسخ به انتقال سیگنال BCR فعال می‌شود و به نوبهٔ خود، فعال‌شدن مسیرهای انتقال سیگنال بعدی را نیز تسهیل می‌کند. در سلولهای B، ایزوفورم غالب PLC، ایزوفورم $\gamma 2$ است در حالی که سلولهای T ایزوفورم $\gamma 1$ آنزیم را بروز می‌دهند. زمانی که $PLC\gamma 2$ پروتئین آداپتور به BLNK متصل می‌شود و توسط BTK فسفریله می‌گردد، فعال می‌شود. همان طور که در رابطه با سیگنال رسانی TCR بحث شد PLC فعال، PIP2 غشایی را تجزیه می‌کند، IP_3 محلول را تولید کرده و DAG در غشاء پلاسمایی باقی می‌ماند. IP_3 باعث آزادشدن کلسیم از ذخایر درون‌سلولی و در نتیجه افزایش سریع غلظت یون کلسیم سیتوپلاسمی می‌شود که ممکن است با جریان کلسیم از محیط خارج سلولی نیز بیشتر افزایش یابد. مشابه رویداد رخ داده شده در سلول‌های T، سیگنال‌رسانی کلسیم به فعالسازی NFAT در سلول B کمک می‌نماید. در حضور کلسیم، DAG برخی از ایزوفورم‌های PKC (در سلول‌های B عمدتاً PKC-β) را فعال می‌کند که به نوبهٔ خود بقیهٔ پروتئین‌های پائین‌دست را در واحدهای سرین/

تره‌اونین فسفریله می‌کنند.

- فعال‌شدن **PKC-β** در پائین‌دست BCR به نوبه خود به فعال‌شدن NF-κB در سلول‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن کمک می‌کند. این روند شبیه آن چیزی است که در سلول‌های T، توسط PKC-θ، ایزوفرم PKC حاضر در سلول‌های T، القاء می‌شود.
- همانگونه که در مورد فعال‌شدن سلول‌های T شرح داده شد (شکل ۱۲-۷ را ببینید)، فسفریله‌شدن موتیف‌های اختصاصی حاوی تیروزین روی تعدادی از آداپتورهای موجود در سلول‌های B اجازهٔ فراخوانی و فعالسازی کیناز PI3 (PI3-kinase) را صادر می‌کند. این آنزیم برخی وقایع بحرانی سلول شامل بقا در سلول‌های B فعال شده را تسهیل می‌کند.

این آبشارهای انتقال سیگنال نهایتاً به فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری می‌انجامندکه سبب القاء بروز آن دسته از ژن‌هایی می‌شوندکه محصولاتشان برای پاسخ‌های عملکردی سلول‌های B مورد نیاز هستند. برخی از فاکتورهای نسخه‌برداری شناخته شده‌ای که توسط انتقال سیگنال با واسطه پذیرنده آنتی‌ژنی در سلول‌های B فعال می‌شوند عبارتند از: FOS (پائین‌دست فعال‌شدن RAS و ERK)، JUN (پائین‌دست فعال‌شدن RAC و JNK) و NF-κB (پائین‌دست فعال‌شدن BTK، PLCγ2 و PKC-β). این فاکتورها پیشتر در رابطه با مسیرهای سیگنال رسانی سلول T شرح داده شدند. این فاکتورها و تعدادی از فاکتورهای نسخه‌برداری که ممکن است در اینجا ذکر نشده باشند، در تحریک تکثیر و تمایز سلولهای B نقش دارند (فصل ۱۲ را ببینید).

مسیرهای انتقال سیگنال مشابهی توسط IgM و IgD غشایی سلول‌های B بکر و نیز توسط IgG، IgA و IgE در سطح سلول‌های Bای که متحمل ایزوتایپ سوئیچینگ شده‌اند، مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا تمام این ایزوتایپ‌های غشایی همراه با Igα و Igβ هستند. با این حال، در سلول‌های B خاطره بیان‌کنندهٔ IgG یا IgE غشایی، واحدهای تیروزین در موتیف ITT فسفریله شده است و لذا آداپتور GRB2 فراخونی می‌گردد و فعالسازی ERK و سیگنال‌رسانی Ca^{++} افزایش می‌یابد.



شکل ۲۱-۷. سیگنال‌رسانی مهاری در لنفوسیت ها. تصویر شماتیک از یک پذیرندهٔ مهاری با یک دومین خارج سلولی متصل‌شونده به لیگاند و یک موتیف سیتوزولی ITIM ارائه شده است. اتصال لیگاند باعث فسفوریله‌شدن تیروزین ITIM توسط کیناز خانوادهٔ Sre و به دنبال آن فراخوانی تیروزین فسفاتازهای حاوی دومین SH2 می‌شود که می‌توانند با حذف فسفات‌ها از واسطه‌های سیگنال‌رسان، سیگنال رسانی پذیرندهٔ ایمنی را تضعیف نمایند.

تضعیف سیگنال رسانی پذیرندهٔ ایمنی

فعال‌شدن لنفوسیت‌ها می‌بایست شدیداً کنترل شود تا از آسیب همزمان به بافت‌های میزبان حین پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های بیگانه جلوگیری شود. علاوه بر این سیستم ایمنی نیازمند مکانیسم‌هایی است تا از واکنش‌ها علیه آنتی‌ژن‌های خودی جلوگیری نماید. ما بیولوژی این مکانیسم‌های کنترلی را در فصل‌های بعدی، عمدتاً در فصل ۱۵، شرح خواهیم داد. در اینجا ما در رابطه با برخی از مکانیسم‌های بیوشیمیایی که فعال‌شدن لنفوسیت را محدود می‌کند و خاتمه می‌بخشد بحث می‌کنیم.

سیگنال‌رسانی مهاری در لنفوسیت‌ها عمدتاً توسط پذیرنده‌های مهاری و همچنین توسط آنزیم‌هایی با نام E3 یوبیکوئیتین لیگازها میانجی‌گری می‌شود.

یوبیکوئیتین لیگازها مولکول‌های سیگنال‌رسان خاصی را به منظور تخریب نشان‌دار می‌نمایند. پاسخ‌های عملکردی همه سلول‌ها توسط یک تعادل بین سیگنال‌های فعال‌کننده و مهاری تنظیم می‌شود؛ بسیاری از پذیرنده‌های مهاری، فسفاتازهایی را که با رویدادهای سیگنالینگ وابسته به کیناز به دنبال فعال‌شدن پذیرنده و کمک پذیرنده‌های آنتی‌ژنی مقابله می‌کنند، فراخوانی و فعال می‌کنند (شکل ۲۱-۷). ما همچنین توضیح خواهیم داد که چگونه پذیرنده‌های مهاری در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B عمل می‌کنند و چگونه لیگاز E3 یوبی‌کوئیتین می‌تواند سیگنال‌رسانی را در لنفوسیت‌ها تضعیف کند. ارتباط بیولوژیکی تضعیف سیگنال از طریق پذیرنده‌های مهاری در سلول‌های NK، سلول‌های T، و سلول‌های B به ترتیب در فصول ۴، ۱۵ و ۱۲ اشاره دارد.

پذیرنده‌های مهاری سلول‌های NK، سلول‌های B، و سلول‌های T

پذیرنده‌های مهاری نقش کلیدی در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B و سایر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی ایفا می‌کنند. اغلب اما نه همه پذیرنده‌های مهاری در سیستم ایمنی حاوی موتیف‌های ITIM در دم‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشند که می‌توانند فسفاتازهای دارای دومین SH2 را فراخوانی کنند و در نتیجه سیگنال رسانی را در یک روش مشابه و گسترده تضعیف می‌نمایند (شکل ۲۱-۷را ببینید). واحدهای تیروزین درون ITIM های این پذیرنده‌ها توسط کینازهای خانوادهٔ SRC مرتبط با فعال‌شدن لنفوسیت، فسفوریله می‌شوند و همانطور که قبلاً شرح داده شد تیروزین فسفاتازهای حاوی دومین SH2 همچون SHP-1 و SHP-2 و یک اینوزیتول فسفاتاز حاوی دومین SH2 به نام SHIP را فراخوانی می‌کنند. SHP-1 و SHP-2 سیگنال رسانی آغاز شده با تیروزین کیناز در پذیرنده‌های فعال‌کننده در سلول‌های NK و همچنین در BCR و TCR (به ترتیب در سلول‌های B و T) را مهار می‌نمایند. SHIP واحدهای فسفات را از PIP3 برمی‌دارد. همان‌گونه که در قبل شرح داده شد، و در نتیجه فعالیت کیناز ـ PI3 در لنفوسیت‌ها، سلول‌های NK و سلول‌های ایمنی ذاتی را مهار می‌نمایند.

در سلول‌های NK، پذیرنده‌های مهاری به نام **KIRs (Killer cell immunoglobulin receptor)** (فصل ۴ را ببینید) حاوی دومین‌های Ig خارج سلولی است که می‌تواند مولکول‌های HLA کلاس I را شناسایی کرده و یک زیر گروه این پذیرنده‌ها حاوی ITIMهای سیتوزولی می‌باشند. پذیرنده مهاری CD94/NKG2A به یک مولکول MHC کلاس I غیرمعمول به نام HLA-E متصل می‌شود و زنجیرهٔ NKG2A این مولکول دایمر دارای ITIMهای سیتوزولی است.

پذیرنده‌های مهاری اصلی در سلول‌های T پروتئین‌های خانوادهٔ CD28 هستند. آنها همچنین کمک مهاری نیز نامیده می‌شوند تا بدین صورت از پذیرنده‌های کمک تحریکی افتراق داده شوند. یکی از این پذیرنده‌ها، **CTLA-4** (CD152) می‌باشد که دارای میل پیوندی بیشتر برای پروتئین‌های B7 در مقایسه با CD28 است و یک مهارکنندهٔ رقابتی برای تعامل B7-CD28 محسوب می‌شود. این پذیرنده پاسخ‌های ایمنی را عمدتاً از طریق از دور رقابت خارج کردن پذیرندهٔ فعال کننده CD28 در اتصال به لیگاندش یعنی کمک محرک B7 و نیز به واسطهٔ حذف مولکول‌های B7 از روی سلول‌های APC، مهار می‌کند. CTLA-4 در حفظ بی‌پاسخی (تولرانس) به آنتی‌ژن‌های خودی دخیل است و در این رابطه در فصل ۱۵ بحث خواهد شد. پذیرندهٔ مهاری دیگر از همان خانواده، **PD-1** نام دارد که در رابطه با این مولکول نیز در فصل ۱۵ بحث خواهد شد. PD-1 دارای ITIM و ITSMهای سیتوزولی است که هر دو از طریق سیگنال‌های مهاری فعال‌شدن سلول‌های T را متوقف می‌کند. وقتی ITSM فسفریله می‌شود، تیروزین فسفاتاز SHP2 را فراخوانی می‌کند که به واسطهٔ آن، فعالسازی سلول T از طریق کمپلکس TCR و CD28 متوقف می‌شود.

FcγRIIB یک تضعیف‌کنندهٔ مهم سیگنال رسانی در سلول‌های B فعال و همچنین در سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها می‌باشد که می‌تواند به کمپلکس‌های ایمنی دارای IgG از طریق دومین‌های Ig خارج سلولی متصل شود. این مولکول عمدتاً SHIP را فرا می‌خواند و سیگنال رسانی کیناز ـ PI3 را مهار می‌نماید. این پذیرنده فعال‌شدن سلول B را پس از تولید آنتی‌بادی کاهش می‌دهد و با جزئیات بیشتر در فصل ۱۲ شرح داده می‌شود.

تجزیه پروتئین‌های سیگنال‌رسان وابسته به یوبیکوئیتین

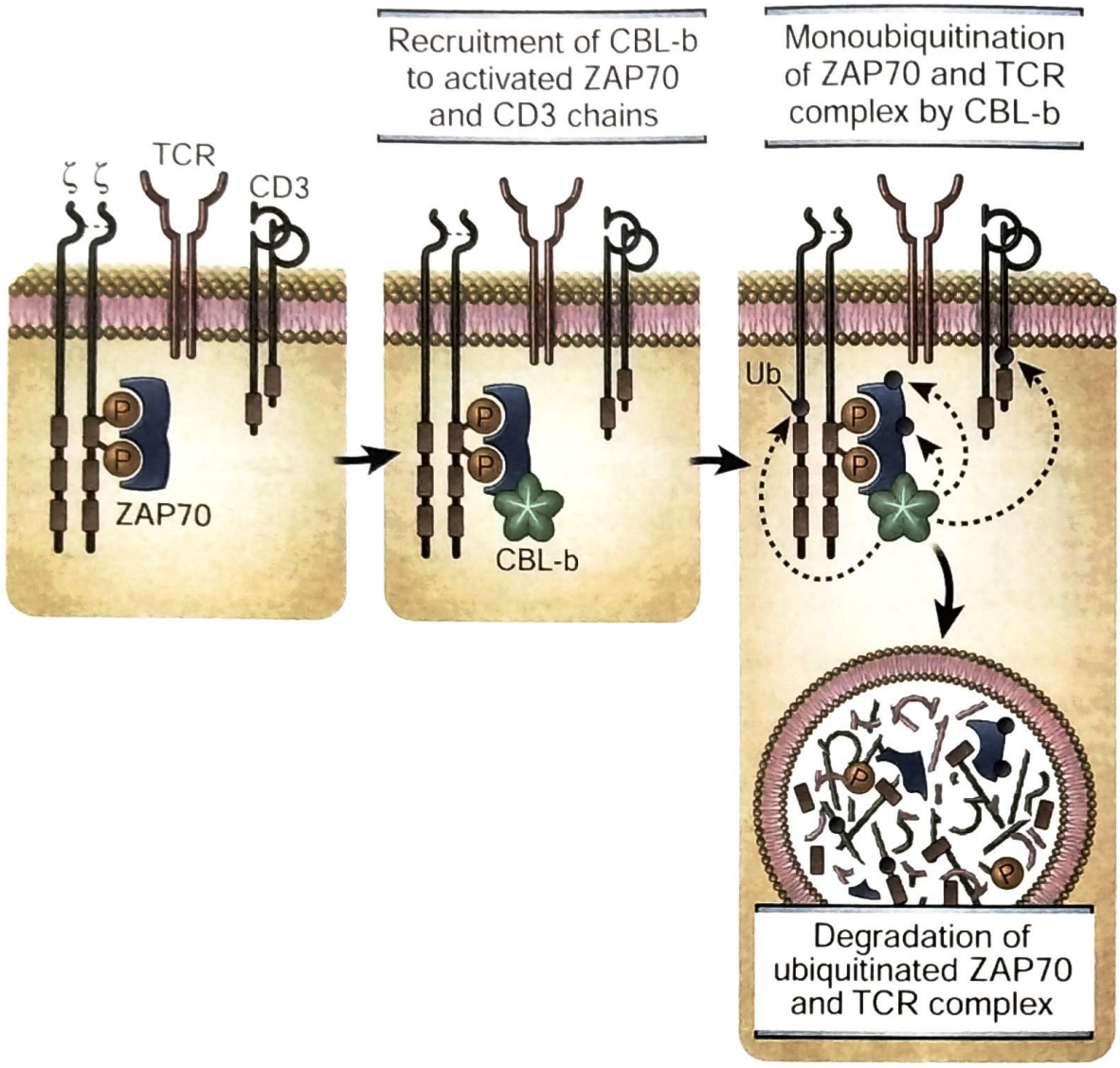
یکی از راه‌های اصلی تخریب پروتئین‌های هسته و سیتوزول، اتصال کووالان واحدهای یوبیکوئیتین به این پروتئین‌هاست. اگرچه یوبیکوئیتینه‌شدن پروتئین‌ها اغلب مرتبط با تخریب این پروتئین‌ها در پروتئازوم‌ها است، اما ممکن است پروتئین‌ها به صورت‌های مختلفی یوبیکوئیتینه شده و هر شکل یوبیکوئیتینه‌شدن یک عملکرد مختلف داشته باشد. در رابطه با انتقال سیگنال، دو نوع مختلف یوبیکوئیتینه‌شدن وجود دارد که از یک طرف تضعیف سیگنال و از طرف دیگر تولید سیگنال را میانجیگری می‌نمایند.

یوبیکوئیتینه‌شدن به اختصار در فصل ۶ در ارتباط با مسیر پردازش آنتی‌ژن به وسیله MHC کلاس I شرح داده شد. یوبیکوئیتین یک پروتئین ۷۶ آمینواسیدی است که به وسیله یک آنزیم E1 به صورت وابسته به ATP فعال شده و سپس به یک آنزیم E2 منتقل می‌شود که پس از آن یوبی‌کوئیتین فعال شده به صورت کووالان به واحدهای لیزین بر روی سوبسترای خاص که به وسیله لیگازهای یوبیکوئیتین E3 شناسایی می‌شوند، متصل می‌گردند. در بیشتر موارد پس از آنکه انتهای کربوکسی یک واحد یوبیکوئیتین به صورت کووالان به یک واحد لیزین بر روی پروتئین هدف متصل می‌شود، انتهاهای کربوکسی واحدهای یوبیکوئیتین بعدی به صورت کووالانت به واحدهای لیزین بر روی یوبیکوئیتین قبلی متصل می‌شود تا یک زنجیرهٔ پلی‌یوبیکوئیتین ایجاد شود. شکل زنجیرهٔ پلی‌یوبیکوئیتین متفاوت می‌باشد و بستگی به این دارد که کدام واحد لیزین اختصاصی بر روی مولکول یوبیکوئیتین قبلی در زنجیره، مکان اتصال کووالانی مولکول یوبیکوئیتین بعدی باشد و شکل زنجیرهٔ یوبیکوئیتین دارای پیامدهای عملکردی مهمی است. اگر لیزین در موقعیت ۴۸ اولین واحد یوبیکوئیتین با انتهای کربوکسی یوبیکوئیتین بعدی باند ایزوپپتید تشکیل دهد و به همین ترتیب ادامه یابد، یک زنجیرهٔ یوبیکوئیتین نوع لیزین-۴۸ تولید می‌شود که می‌تواند توسط کلاهک (Cap) پروتئازوم شناسایی شود و پروتئین یوبیکوئیتینه جهت تخریب در پروتئازوم نشان‌دار می‌شود. برخی از لیگازهای E3 یک نوع متفاوتی از زنجیرهٔ پلی‌یوبیکوئیتین تولید می‌کنند که پروتئین‌ها را جهت تخریب نشان‌دار نمی‌کند اما به جای آن ساختاری تولید می‌نمایند که پروتئین‌های نشان‌دار را به سایر پروتئین‌های اختصاصی متصل می‌نماید. این عملکرد در سیگنال رسانی NF-κB که بعداً شرح داده می‌شود، با اهمیت می‌باشد. در برخی اعمال، به خصوص هدف قراردادن پروتئین‌های غشایی جهت حرکت به سمت لیزوزوم‌ها به جای پروتئازوم‌ها، فقط یک واحد یوبیکوئیتین نیاز است تا به پروتئین هدف متصل شود.

چندین لیگاز E3 در سلول‌های T یافت شده است؛ برخی از آنها در فعال‌کردن و مابقی در تضعیف سیگنال دخیل هستند. شاخص‌ترین لیگاز E3 دخیل در ختم پاسخ‌های سلول T دیگر می‌باشد CBL-b هست اما چند لیگاز E3 دیگر اعمال مشابهی را انجام می‌دهند. فراخوانی CBL-b به کمپلکس TCR و پروتئین‌های آداپتور همراه باعث مونویوبیکوئیتینه‌شدن، اندوسیتوز و تجزیه لیزوزومی کمپلکس TCR می‌شود و این اتفاق مکانیسمی جهت تضعیف سیگنال رسانی TCR می‌باشد (شکل ۲۲-۷). سیگنال‌های CD28 فعالیت مهاری Cbl-b را بلوکه می‌نمایند و این مکانیسمی است که از طریق آن تحریک کمکی سیگنال‌های TCR را تقویت می‌نمایند. در موش‌های حذف ژن شدهٔ فاقد Cbl-b، سلول‌های T به آنتی‌ژن حتی بدون تحریک کمکی با واسطهٔ CD28 پاسخ می‌دهند و به طور غیرطبیعی مقادیر زیادی IL-2 تولید می‌نمایند. در این موش‌ها خودایمنی در نتیجهٔ فعالیت افزایش یافته سلول‌های T گسترش می‌یابد. شواهدی وجود دارد که آنتی‌ژن‌هایی که پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند (به نام آنتی‌ژن‌های تولراژنیک نیز نامیده می‌شوند، نظیر آنتی‌ژن‌های خودی) لیگازهای یوبی‌کوئیتین را در سلول‌های T فعال کرده که موجب کاهش پروتئین‌های دخیل در سیگنال‌رسانی سلول می‌گردد. این روند مکانیسمی برای القای بی‌پاسخی به آنتی‌ژن است که آن را ***آنرژی*** می‌نامند (فصل ۱۵ را ببینید).

پذیرنده‌های سایتوکاینی و انتقال سیگنال

سایتوکاین‌ها، مولکول‌های پیام‌رسان ترشحی سیستم ایمنی هستند که در فصول گذشته ذکر شده و در سراسر کتاب نیز مورد بحث قرار خواهند گرفت. در اینجا ما پذیرنده‌های سایتوکاین‌ها و مکانیسم‌های سیگنال رسانی آنها را شرح می‌دهیم.

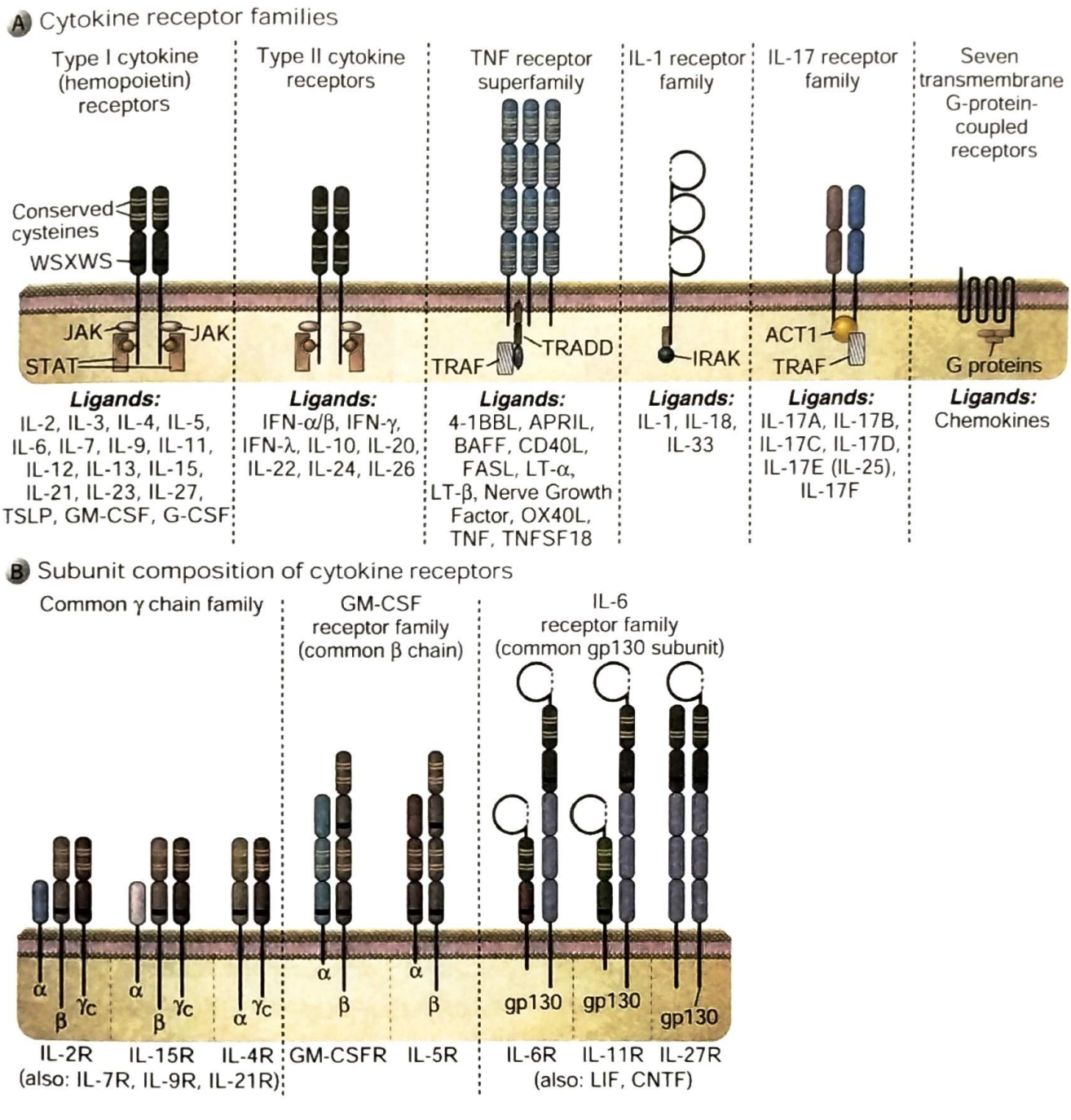


شکل ۲۲-۷. نقش یوبیکوئیتین لیگاز Cbl-b در ختم پاسخ‌های سلول T. CBL-b به کمپلکس TCR فرا خوانده می‌شود و در آنجامونویوبیکوئیتینه شدن CD3، ZAP70 و پروتئین‌های دیگری از کمپلکس TCR را تسهیل می‌نماید. این پروتئین‌ها به منظور تخریب پروتئولیتیک در لیزوزوم‌ها و سایر ارگانل‌ها (در شکل مشخص نشده است) هدف قرار می‌گیرند.

تمام پذیرنده‌های سایتوکاینی از یک یا چندین پروتئین غشاءگذر تشکیل شده‌اندکه بخش خارج سلولی آنها مسئول اتصال به سایتوکاین‌ها و بخش سیتوپلاسمی آنها مسئول آغاز مسیرهای انتقال سیگنال درون سلولی می‌باشند. این مسیرهای انتقال سیگنال به دنبال تجمع پذیرنده‌ها که توسط لیگاند اختصاصی القا می‌شود، فعال می‌گردند و باعث می‌شوند تا بخش‌های سیتوپلاسمی دو یا چندین مولکول پذیرنده در روندی که مشابه با انتقال سیگنال توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T است، مجاور هم قرار بگیرند و در نتیجه فعالیت تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای منحصر به فردی را القاء می‌نمایند. در مورد خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF پذیرنده‌های سایتوکاینی، تریمرهای پذیرنده‌ای از قبل تشکیل شده پس از اتصال با لیگاندهای تریمری مربوطه دچار تغییر شکل فضایی می‌شوند.

انواع پذیرنده‌های سایتوکاینی

متداول‌ترین طبقه‌بندی پذیرنده‌های سایتوکاین‌ها، بر اساس تشابه ساختاری دومین‌های خارج سلولی اتصال



شکل ۲۳-۷. ساختار پذیرنده‌های سایتوکاینی. A. پذیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف را بر اساس ساختمان‌های حفاظت شده در دومین‌های خارج سلولی آنها و مکانیسم‌های انتقال سیگنال، به چند خانواده تقسیم می‌کنند. سایتوکاین‌ها یا سایر لیگاندهائی که به هر خانوادهٔ پذیرنده متصل می‌شوند، در زیر تصویر شماتیک آنها آورده شده‌اند. **B.** خانواده‌های مختلف پذیرنده‌های سایتوکاینی، زنجیره‌های زیرواحدی یکسان یا بسیار مشابه دارند. نمونه‌های انتخابی از پذیرنده‌های سایتوکاینی در هر گروه نشان داده شده‌اند. در خانوادهٔ زنجیرهٔ γ مشترک، پذیرنده‌های IL-2 و IL-5، زنجیرهٔ β به اشتراک می‌گذارند (CD122). در خانوادهٔ زنجیرهٔ β مشترک، زنجیرهٔ β به اشتراک گذاشته شده، CD131 می‌باشد. G-CSF: فاکتور محرک کلونی- گرانولوسیتی، GM-CSF: فاکتور محرک کلونی- گرانولوسیتی- مونوسیتی، IL: اینترلوکین، TNF: فاکتور نکروز توموری، WSXWS: تیروزین- سرین- X- تریپتوفان- سرین.

یابنده به سایتوکاین‌ها و مکانیسم‌های انتقال سیگنال درون سلولی مشترک صورت می‌گیرد (شکل ۲۳-۷). مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی مورد استفاده توسط هر یک از خانواده‌ها در بخش ذیل مطرح می‌شوند. خانوادهٔ TGF-β یک خانوادهٔ فاکتور رشد به خوبی شناخته شده است که در دسته‌بندی شکل ۲۳-۷ قرار نگرفته و مکانیسم سیگنال‌رسانی آن بعداً بحث خواهد شد.

پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I (خانوادهٔ پذیرندهٔ هماتوپوئیتین)

پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I دایمرها یا تریمرهایی می‌باشند که عموماً متشکل از زنجیره‌های منحصر به فرد متصل شونده به لیگاند و یک یا تعداد بیشتری زنجیره‌های انتقال دهندهٔ سیگنال هستند. این زنجیره‌های انتقال دهندهٔ سیگنال غالباً در پذیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف مشترک هستند. این زنجیره‌ها دارای یک یا دو دومین با یک جفت واحد سیستئین حفاظت شده و یک توالی پپتیدی مجاور غشاء حاوی یک موتیف تریپتوفان ـ سرین ـ X ـ تریپتوفان ـ سرین (WSXWS) می‌باشند (شکل ۲۳A-۷ را مشاهده کنید). توالی‌های حفاظت شده پذیرنده‌ها ساختارهایی را به وجود می‌آورند که به سایتوکاین‌های دارای ۴ رشته مارپیچ ـ آلفا با نام سایتوکاین‌های نوع I متصل می‌شوند اما ویژگی برای هر سایتوکاین توسط اسیدهای آمینه‌ای تعیین می‌گردد که از یک پذیرنده به پذیرندهٔ دیگر فرق می‌کند. این خانواده پذیرنده براساس تشابه‌های ساختاری یا استفاده از پلی‌پپتیدهای سیگنال رسان مشترک به زیرگروه‌هایی تقسیم می‌شوند (شکل ۲۳B-۷). یک گروه دارای یک جزء سیگنال رسان به نام زنجیرهٔ γ مشترک (γc یا CD132) است؛ در این گروه پذیرنده‌های IL-2، IL-4، IL-7، IL-9، IL-15 و IL-21 وجود دارند. در این زیرگروه، برخی از پذیرنده‌ها یک یا دو زیرواحد زنجیرهٔ β (CD122 یا CD131) به اشتراک می‌گذارند وبرخی نیز فاقد زنجیرهٔ β می‌باشند. زیرگروه دیگر از پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I شامل پذیرنده‌های IL-6، IL-11 و IL-27 از زنجیرهٔ سیگنال‌رسان gp130 بهره می‌جویند. همانگونه که در ادامه شرح داده خواهد شد، تمام پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I مسیرهای سیگنال‌رسان JAK-STAT را به کار می‌گیرند.

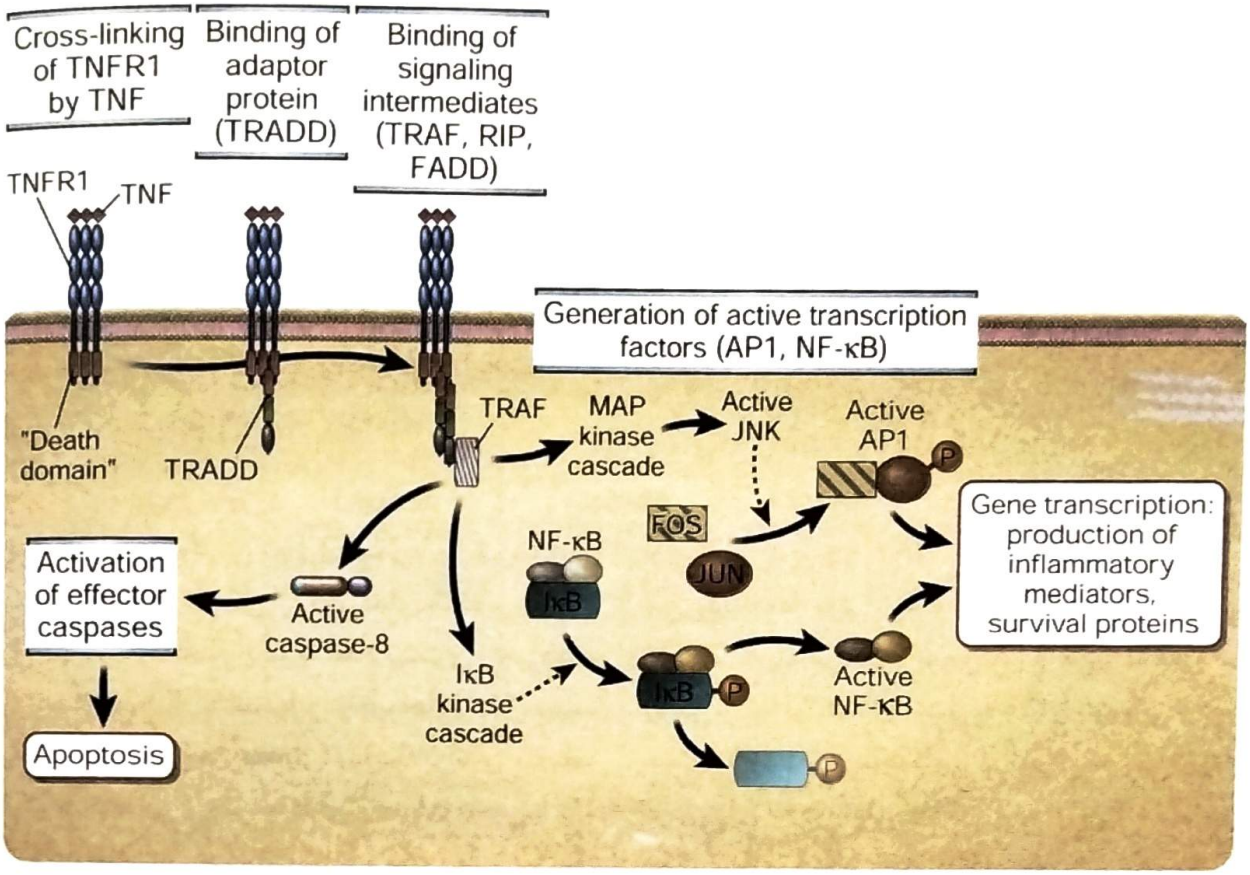
پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع II (خانوادهٔ پذیرندهٔ اینترفرون)

این خانواده از نظر داشتن دو دومین خارج سلولی با سیستئین‌های حفاظت شده به پذیرنده‌های نوع I شباهت دارند، اما پذیرنده‌های نوع II فاقد موتیف WSXWS هستند. تمامی پذیرنده‌های نوع II، همچون پذیرنده‌های نوع I مسیرهای انتقال سیگنال JAk/STAT را به کار می‌گیرند. این خانواده شامل پذیرنده‌هایی برای اینترفرون‌ها و برای IL-10، IL-20 و IL-22 می‌باشد.

خانواده پذیرندهٔ TNF

این پذیرنده‌ها جزئی از خانوادهٔ بزرگ (عمدتاً سوپرفامیلی TNFR نامیده می‌شوند) تریمرهای از پیش تشکیل شده (برخی از آنها لیگاندهای متصل به غشا را شناسایی کرده و به عنوان پذیرنده‌های سایتوکاینی در نظر گرفته نمی‌شوند) با دومین‌های خارج سلولی حفاظت شده غنی از سیستئین و مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی داخل سلولی مشترک می‌باشند که به طور خاصی بیان ژنی و در برخی موارد آپوپتوز را تحریک می‌نمایند. پذیره‌های مهم این خانواده در فصول دیگر در مفهوم‌های بیولوژیکی بحث خواهد شد. این پذیرنده‌ها شامل پذیرنده‌های TNF، TNFR1 و TNFRII، پروتئین CD40، Fas، پذیرندهٔ لنفوتوکسین و خانوادهٔ پذیرندهٔ BAFF در میان سایر پذیرنده‌ها می‌باشند. لیگاندهای این پذیرنده‌ها نیز تریمر می‌باشند. برخی از این لیگاندها متصل به غشاء بوده در حالی که بقیه پروتئین‌های ترشحی محلول هستند.

اتصال لیگاندها به پذیرنده‌های تریمری از قبل تشکیل شده، به طور خاصی تغییر شکل فضایی را القاء می‌نمایند و پروتئین‌های آداپتور را به مجموعه پذیرنده فرا می‌خوانند. این آداپتورها به نوبهٔ خود آنزیم‌هایی همچون لیگازهای یوبیکوئیتین E3 که پلی‌یوبیکوئیتیناسیون غیر تخریبی را میانجی‌گری می‌نماید و پروتئین کینازها که سیگنال‌رسانی پایین‌دست را آغاز می‌نمایند، فرا می‌خوانند. در مورد پذیرندهٔ TNF در شکل ۲۴-۷، نشان داده شده پذیرنده، پروتئین آداپتور TRADD (TNF receptor-associated death domain) را فرا می‌خواند و TRADD به نوبه خود می‌تواند پروتئین‌هایی به نام TRAFها (TNF receptor

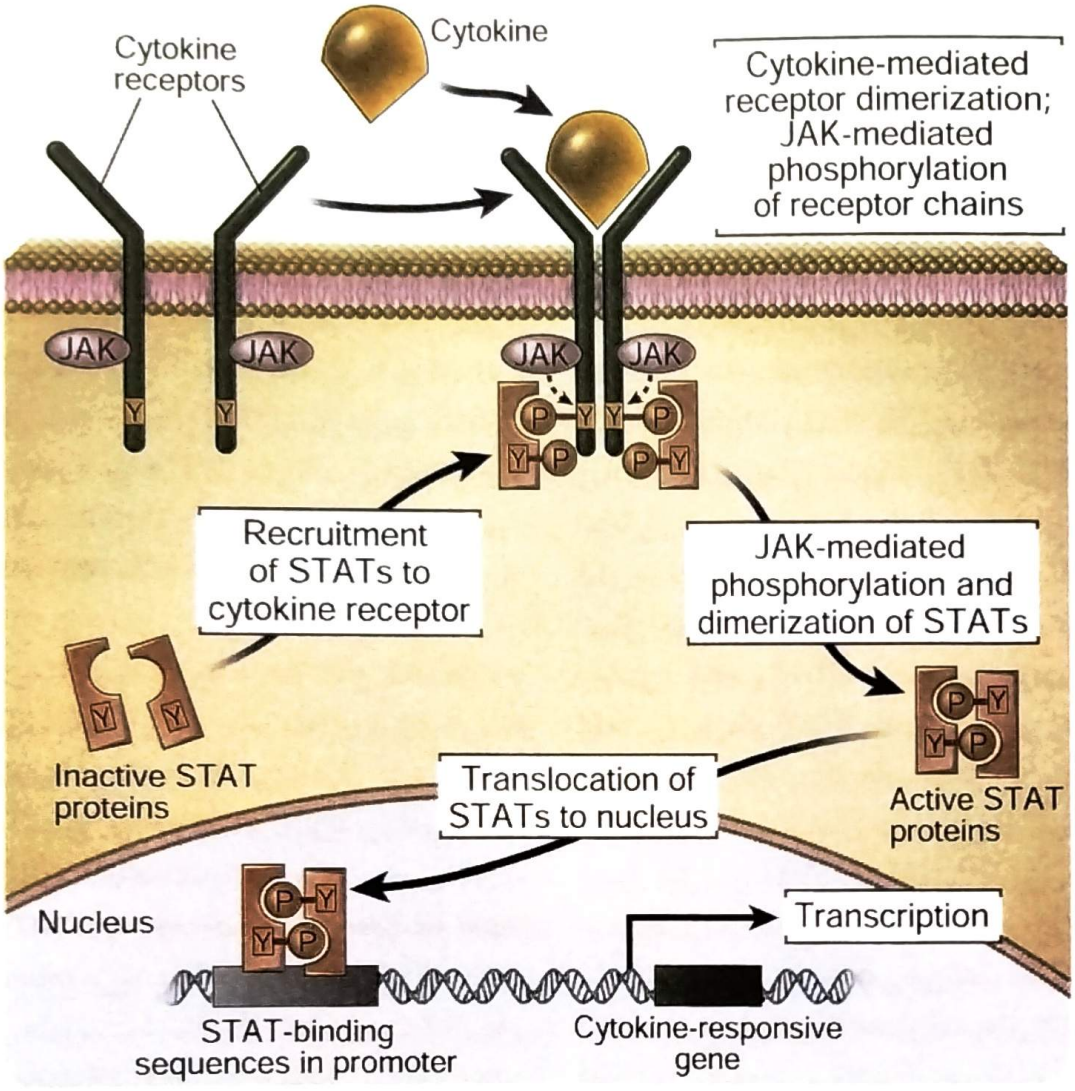


شکل ۲۴-۷. سیگنال رسانی از طریق پذیرندهٔ TNF می‌تواند باعث فعال‌شدن NF-κB و MAP کیناز یا القاء مرگ آپوپتوتیک شود. اتصال لیگاند به پذیرندهٔ TNF نوع I باعث فراخوانی یک پروتئین آداپتور به نام TRADD می‌شود که این پروتئین به نوبه خود می‌تواند مولکول‌های TRAF (E3 یوبیکوئیتین لیگاز) و کیناز RIP1 را فعال نماید. وقایع پائین‌دست شامل فعال‌شدن مسیر NF-κB و مسیر JNK MAP کیناز یا القاء مرگ آپوپتویک می‌باشد. MAP: پروتئین فعال شده با میتوژن، NF-κB: فاکتور هسته‌ای κB TNF: فاکتور تومور نکروزیس، TRAF: فاکتور وابسته به گیرندهٔ TNF، TRADD: دومین مرگ وابسته به گیرنده TNF.

(associated factor را به کار بگیرند که دارای یک نوع فعالیت منحصر به فرد E3 لیگاز می‌باشند که در بخش سیگنال‌رسانی NF-κB بحث خواهد شد. پذیرندهٔ نوع I TNF (دو نوع متفاوت پذیرنده برای TNF وجود دارد) و FAS (CD95) همچنین می‌توانند آداپتورها را فراخوانی کنند که منجر به فعال‌شدن کاسپاز ـ ۸ می‌شوند و در نتیجه این پذیرنده‌ها در برخی سلول‌ها، می‌توانند آپوپتوز را القاء نمایند.

خانوادهٔ IL-1

پذیرنده‌های این خانواده دارای یک توالی مشترک محافظت شده سیتوزولی به نام دومین TIR (Toll-like/ IL-1 receptor) می‌باشند و مسیرهای انتقال سیگنال مشابهی را درگیر می‌نمایند که نسخه‌برداری ژن‌های جدیدی را القاء می‌کنند. سیگنال‌رسانی TLR در فصل ۴ مورد بحث قرار گرفته است. به طور خلاصه درگیرشدن IL-1R یا TLRها باعث دایمرشدن پذیرنده و فراخوانی یک یا تعداد بیشتری از چهار آداپتور دارای دومین TIR به سمت دومین TIR موجود در دم سیتوپلاسمی پذیرنده می‌شود. آداپتورها، TLRها را به اعضاء متفاوت خانواده IRAK (IL-IR-associated kinase) متصل می‌نمایند. IRAKها می‌توانند به نوبه خود آداپتورها را به TRAF6، یک E3 یوبیکوئیتین لیگاز مورد نیاز برای فعال‌شدن NF-κB، متصل نمایند. سایر وقایع پایین دست سیگنال‌رسانی TLR شامل فعال‌شدن MAP کیناز و فسفوریله‌شدن IRF3 و IRF7 (القاءکننده‌های نسخه‌برداری اینترفرون‌های نوع I) می‌باشند. جنبهٔ دوم سیگنال‌رسانی TLR (فعال‌شدن IRF3 و IRF7) در مفهوم



شکل ۲۵-۷. سیگنال‌رسانی JAK-STAT القا شده توسط سایتوکاین‌ها. اتصال لیگاند به پذیرنده‌های سایتوکاین‌های نوع I و نوع II باعث فعال‌شدن یک تیروزین کیناز JAK همراه، فسفوریله‌شدن دم سیتوپلاسمی و فراخوانی فعال‌کنندهٔ نسخه‌برداری دارای دومین SH2 (STAT) به پذیرنده می‌شود. STAT فراخوانده شده در پی‌فسفوریلاسیون توسط JAK، فعال و دایمر می‌شود و پس از ورود به هسته بیان ژن‌های هدف سایتوکاینی را القاء می‌نماید. JAK, janus kinases; STATs, signal transducers and activators of transcription

حالت ضد ویروسی در فصل ۴ اشاره شده است. آداپتورهای مختلف TLRها را به سیگنال‌رسانی NF-κB، فعال‌شدن MAP کیناز و فعال شدن IRF3 ارتباط می‌دهند. مکانیسم‌های مرتبط با سیگنال‌رسانی IL-1R/TLR و فعال‌شدن NF-κB در ادامه بحث خواهد شد.

خانوادهٔ IL-17

پذیرنده‌های این خانواده اولیگومرهای پیش‌ساخته‌ای هستند که شامل ترکیب متنوعی از زنجیره‌های IL-17R A، B، C، D و E می‌باشند. هر زنجیرهٔ پذیرنده یک پروتئین داخل غشایی نوع I است که حاوی دو دومین فیبرونکتین نوع III خارج سلولی و یک موتیف داخل سلولی SEFIR می‌باشند که با موتیف TIR که در مبحث سیگنال‌رسانی پذیرندهٔ IL-1 شرح داده شد، شباهت نسبی دارند. با این حال موتیف SEFIR نمی‌تواند باعث فراخوانی آداپتورها برای اتصال به TLRها و پذیرندهٔ IL-1 نمی‌شود. این موتیف به آداپتور ACT-1 که دارای موتیف SEFIR است متصل شده که به فراخوانی TRAF6 کمک نموده و به فعالسازی NF-κB

منجر می‌شود. موتیف‌های اضافی سیتوپلاسمی برای فعال‌شدن سایر مسیرها، شامل مسیر Erk و فاکتورهای نسخه‌برداری خانوادهٔ C/EBP مورد نیاز می‌باشند.

سایتوکاین‌های مختلفی از اعضای خانوادهٔ IL-17 وجود دارند که در فصل بعدی عمدهٔ تأکید ما بر آنهایی خواهد بود که در بحث خودایمنی و التهاب بهترین اثر را دارند؛ برای مثال IL-17A و IL-17F. نقش IL17-B، C و D به طور ناچیزی شناخته شده است و IL-17-E که همچنین با نام IL-25 نیز شناخته می‌شود، پاسخ‌های Th2 را پیش می‌برد. هموداِیمر IL-17A و همودایمر IL-17-F هتروداِیمر پیش‌ساخته‌ای از IL-17RA و IL-17RC و IL-17E/IL-25 داِیمری از IL-17RB و IL17RA را به کار می‌گیرد.

سیگنال‌رسانی به وسیله JAKها و STATها

پذیرنده‌های سایتوکاینی از خانواده‌های پذیرنده نوع I و نوع II مسیرهای انتقال سیگنالی را درگیر می‌نمایند که با دخالت تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای به نام کینازهای Janus (JAKs) و فاکتورهای نسخه‌برداری به نام (signal transducer and activator of (STATs) transcription) می‌باشند. کشف مسیرهای JAK-STAT با بررسی‌های بیوشیمیایی و ژنتیکی سیگنال‌رسانی اینترفرون‌ها هم اکنون به خوبی مشخص شده‌اند (شکل ۲۵-۷). چهار نوع جانوس کیناز (TYK2 و JAK1-3) و هفت STAT (STAT1-4, 5a, 5b, 6) شناخته شده وجود دارد.

ترتیب وقایع سیگنال‌رسانی در مسیر JAK-STAT به خوبی شناخته شده است. آنزیم‌های JAK غیرفعال به صورت غیرکووالان به دومن‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و II متصل می‌شوند. زمانی که دو مولکول پذیرنده از طریق اتصال به یک مولکول سایتوکاین در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند، JAKهای همراه با پذیرنده فعال می‌شوند و واحدهای تیروزین در قسمت‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مجتمع شده را فسفوریله می‌نمایند. سپس برخی از این واحدهای فسفوتیروزین پذیرنده‌ها شناسایی می‌شوند و به دومین‌های SH2 (SRC homology 2) پروتئین‌های STAT سیتوزولی مونومر متصل می‌شوند. بنابراین پروتئین‌های STAT به مجاور JAKها آورده می‌شوند و توسط کینازهای همراه با پذیرنده فسفوریله می‌شوند. دومین SH2 یک مونومر STAT می‌تواند به یک واحد فسفوتیروزین بر روی پروتئین STAT مجاور متصل شود. دایمرهای STAT که تولید می‌شوند به هسته مهاجرت می‌نمایند و در آنجا به توالی‌های DNA اختصاصی در نواحی پروموتور ژن‌های پاسخ دهنده به سایتوکاین متصل می‌شوند و نسخه‌برداری ژن را فعال می‌نمایند.

یک سؤال جالب این می‌باشد که چگونه اختصاصی‌بودن پاسخ‌ها، به تعداد زیادی از سایتوکاین‌های متفاوت با وجود تعداد محدود JAKها و STATهای مورد استفاده توسط تعداد زیادی از پذیرنده‌های سایتوکاینی قرار می‌گیرد. پاسخ احتمالی این می‌باشد که توالی‌های اسید آمینه‌ای منحصر به فردی در پذیرنده‌های سایتوکاینی متفاوت، جایگاهی را برای اتصال اختصاصی فراهم می‌نماید و در نتیجه ترکیب‌های متفاوتی از Jakها و STATها را فعال می‌نمایند. دومین‌های SH2 پروتئین‌های STAT مختلف به طور انتخابی به فسفوتیروزین‌ها و بنیان‌های مجاور از پذیرنده‌های سایتوکاینی متفاوت متصل می‌شوند. این توضیح غالباً مسئول فعال‌شدن STATهای خاصی از طریق پذیرنده‌های سایتوکاینی مختلف و در نتیجه مسئول سیگنال‌رسانی سایتوکاین به صورت اختصاصی می‌باشد. چندین پذیرندهٔ سایتوکاینی نوع I و نوع II هتروداِیمرهایی از دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی مخصوص می‌باشند که هر یک به یک JAK متفاوت متصل می‌شوند. علاوه بر این، دو STAT متفاوت در پی فسفوریله‌شدن دایمر می‌شوند. بنابراین تعداد قابل توجهی از تنوع ترکیبی در سیگنال‌رسانی وجود دارد که از تعداد محدودی پروتئین‌های JAK و STAT می‌تواند تولید شود. زیررده‌های پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I که از زنجیرهٔ γ مشترک استفاده می‌کنند همگی برای سیگنال‌رسانی از کیناز JAK3 بهره می‌جویند. JAK3 تنها کیناز JAK است که بیان گسترده ندارد و به میزان زیادی به سلول‌های ایمنی محدود است و تنها از طریق پذیرنده‌های حاوی γc فعال می‌گردد. پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I از خانوادهٔ IL-6 برای فعالسازی STAT3 از JAK2 بهره می‌جویند. برخی دیگر از سایتوکاین‌ها نیز STAT3 را فعال می‌کنند.

بسیاری از JAKها و STATها با بیماری‌های انسان در ارتباط بوده و اهداف عوامل درمانی قرار می‌گیرند. موتاسیون‌ها در عملکرد JAK2 عامل سندرم

myelodysplastic به همراه آنمی آپلاستیک و پلی‌سیتمی ورا (polycytemia vera) می‌باشد. موتاسیون‌های تأثیرگذار روی زنجیرهٔ γc یا به میزان کمتر از JAK3، عامل نقص ایمنی مختلط شدید می‌باشد (فصل ۲۱ را ببینید). موتاسیون‌های منفی غالب در STAT3، عامل ایجاد یک نقص ایمنی مرتبط با اختلال در پاسخ‌های Th17 می‌باشد. موتاسیون‌های فعال کننده در STAT3 از ویژگی‌های مشخصه لوکمی لنفوسیتیک با گرانول‌های بزرگ (large granular lymphocytic leukiemia)، است که تکثیر بدخیم سلول‌های NK یا سلول‌های $CD8^+$ T می‌باشد. روشن‌شدن سیگنال‌رسانی JAK-STAT همچنین منجر به گسترش روش‌های درمانی جدید از طریق هدف قراردادن این مسیرها گردید. مولکول‌های کوچک آنتاگونیست‌های JAK برای درمان لوسمی میلوئیدی حاد و برخی بدخیمی‌های میلوئیدی دیگر و همچنین برای درمان برخی بیماری‌های التهابی از جمله آرتریت روماتوئید و پسوریازیس، تأیید شده‌اند.

سایتوکاین‌ها علاوه بر JAKها و STATها مسیرهای سیگنال‌رسانی و فاکتورهای نسخه‌برداری را نیز فعال می‌نمایند. برای نمونه زنجیرهٔ β پذیرندهٔ IL-2 مسیرهای MAP کیناز وابسته به RAS را فعال می‌نمایند که در نسخه‌برداری از ژن و تحریک رشد دخیل می‌باشند. سایر پذیرنده‌های سایتوکاین به طور مشابهی سایر مسیرهای سیگنال‌رسانی هماهنگ با مسیرهای JAK-STAT فعال می‌نمایند تا پاسخ‌های بیولوژیک به سایتوکاین‌ها را تحریک نمایند. تکثیر سلول‌های T که به میزان قابل توجهی تحت تأثیر سایتوکاین‌هایی نظیر IL-2 آغاز می‌گردد، توسط برخی مولکول‌های کوچک سرکوب کنندهٔ ایمنی مورد هدف قرار می‌گیرد. پروتئین کیناز مهم پایین دست که ترجمهٔ پروتئین و رشد سلول در تعداد زیادی از انواع سلول‌ها، نظیر سلول‌های T در حال تقسیم را تنظیم می‌کند، mTOR نام دارد. همان‌گونه که از نام این پروتئین مشخص است، توسط Rapamycin، ترکیبی که به صورت کلینیکی به عنوان سرکوب کنندهٔ ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد، مهار می‌گردد.

چندین مکانیسم تنظیم منفی مسیرهای JAK-STAT شناسایی شده‌اند. پروتئین‌هایی با نام suppressor of cytokine signaling (SOCS) به عنوان آداپتورها برای فعالیت E3 لیگاز چند زیرواحدی عمل می‌نمایند. آنها می‌توانند به STATها و JAKهای فعال متصل شوند و اتصال محکم به لیگازهای E3، JAKها و STATها را یوبیکوئیتینه می‌کنند و بنابراین آنها را جهت تخریب با واسطه پروتئازوم آماده می‌نمایند. میزان پروتئین‌های SOCS توسط لیگاندهای TLR، خود سایتوکاین‌ها و توسط محرک‌های دیگر تنظیم می‌شوند. SOCS به عنوان تنظیم کننده‌های فیدبک منفی برای فعال‌شدن سلول‌ها با واسطه سایتوکاین عمل می‌نمایند. سایر مهارکننده‌های سیگنال‌رسانی JAK-STAT شامل تیروزین فسفاتازهایی همچون SHP-1 و SHP-2 می‌باشد که قادر به دفسفوریله و در نتیجه غیرفعال‌کردن مولکول‌های JAK هستند. خانواده دیگر پروتئین‌های مهاری، protein inhibitor of (PIAS) activated stat نامیده می‌شوند. پروتئین‌های PIAS به STATهای فسفوریله متصل می‌شوند و واکنش آنها با DNA را مهار می‌نمایند. هم اکنون مشخص شده که پروتئین‌های PIAS با فاکتورهای نسخه‌برداری دیگر همراه با سیگنال‌رسانی سایتوکاین، همچون NF-κB و SMADها (فاکتورهای نسخه‌برداری پایین‌دست اعضاء خانوادهٔ پذیرندهٔ TGF-β) واکنش می‌دهند و آنها را مهار می‌نمایند.

مسیرهای فعال‌شدن NF-κB

NF-κB گروهی از فاکتورهای نسخه‌برداری که از نظر ساختاری مرتبط می‌باشند که نقش مرکزی در التهاب، فعال‌شدن لنفوسیت، بقای سلولی و شکل‌گیری اندام‌های لنفاوی ثانویه ایفاء می‌نمایند. اعضای خانوادهٔ NF-κB نقش مهمی در تکامل لنفوسیت‌ها و در پاتوژنز بسیاری از سرطان‌ها از جمله نئوپلاسم‌های بدخیم مشتق از لنفوسیت‌های فعال ایفا می‌کنند. NF-κB توسط سایتوکاین‌های خانواده IL-1، TNF و IL-17 و همچنین القای تحریک TLR در پایین‌دست و نیز شناسایی آنتی‌ژن فعال می‌گردد. در اینجا در مورد NF-κB به عنوان یک فاکتور نسخه‌برداری نمونه با نقش‌های اساسی در ایمنی ذاتی و آداپتیو بحث خواهد شد.

پنج پروتئین NF-κB وجود دارند. دومینی که در همه پروتئین‌های NF-κB مشترک است دومین متصل شونده به DNA به نام دومین شبه REL می‌باشد. برای آنکه یک فاکتور نسخه‌برداری فعال شود، باید هم به DNA متصل شود

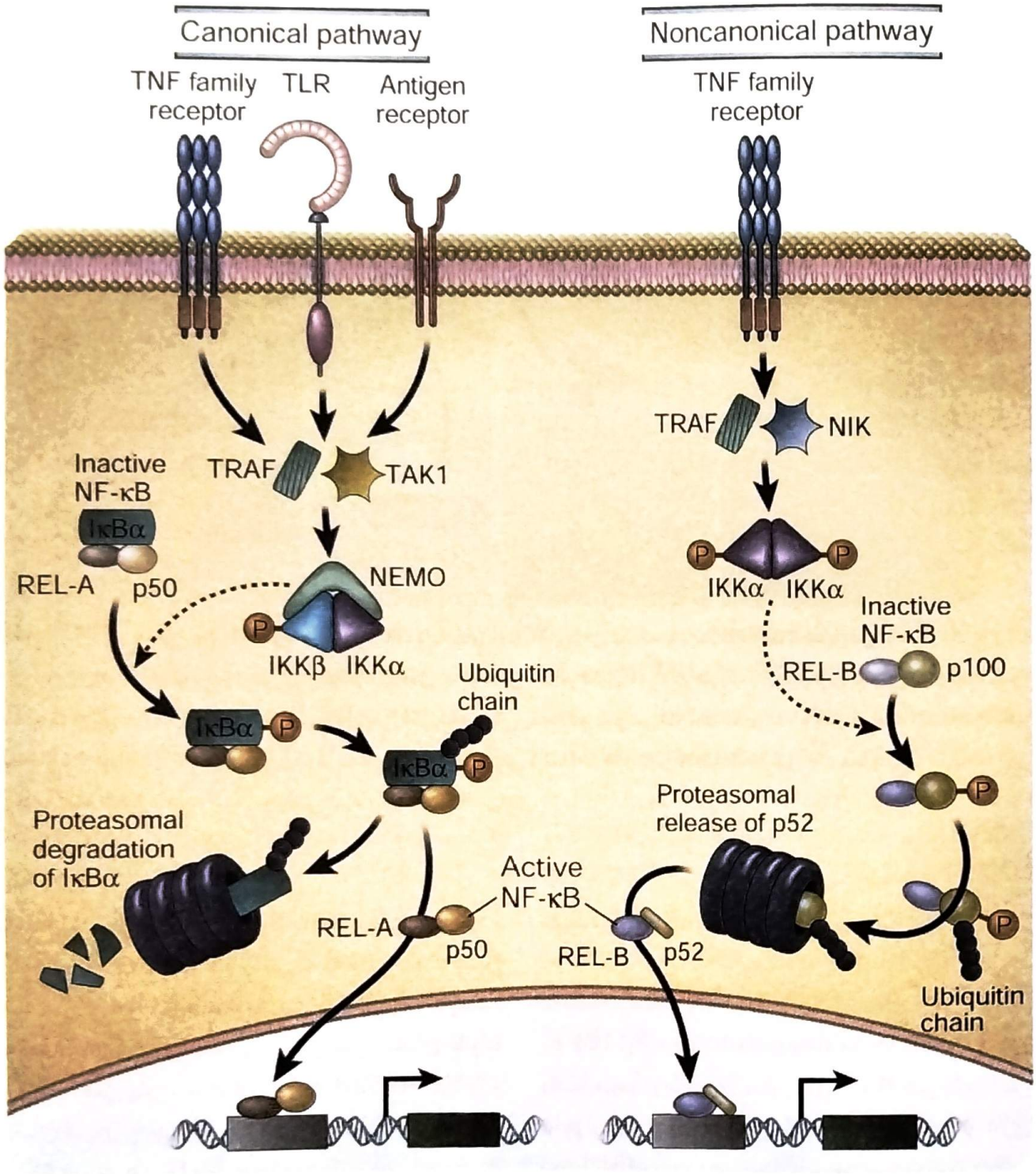
و هم دارای یک دومین فعال‌سازی باشد که بتواند آغاز نسخه‌برداری را تسهیل نماید. سه پروتئین NF-κB دارای دومین‌های شبه REL و دومین‌های فعال‌سازی است این سه پروتئین P65/REL-A، REL-B و c-REL می‌باشند. پروتئین‌های NF-κ1/RELA، RELB و c-REL می‌باشند. پروتئین‌های NF-κB1/p50 و NF-κB2/p52 دارای یک دومین شبه REL متصل شونده به DNA اما فاقد دومین‌های فعال‌سازی هستند. NF-κB1 به طور نمونه هتروداپمرهای فعال با p65/REL-A یا با c-REL و $NF\text{-}\kappa B_2$ با REL-B تشکیل می‌دهد.

دو مسیر برای فعال‌شدن NF-κB وجود دارد به نام‌های مسیر متعارف و مسیر نامتعارف (شکل ۲۶-۷). عمدهٔ محرک‌هایی که NF-κB را فعال می‌کنند، این کار را از طریق القای مسیر متعارف انجام می‌دهند (همان‌گونه که از نامش برمی‌آید). این مسیر از طریق تعدادی از پذیرنده‌های دخیل در التهاب نظیر TLRها، IL-1R و برخی اعضای خانوادهٔ TNFR مانند TNFRI فعال می‌گردد. همچنین این مسیر در زمینهٔ فعال‌سازی لنفوسیت‌ها از طریق BCR و TCR نیز فعال می‌شود. مسیر متعارف منجر به لوکالیزه شدن هسته‌ای هتروداپمرهای NF-κB1 فعال از نظر نسخه‌برداری به همراه P65/REL-A یا C-REL می‌گردد. NF-κB1/P50 به صورت طبیعی حاوی بخش‌های مستقر در سیتوزول متصل به یک مهارکنندهٔ NF-κB به نام IκBα است و لذا در سلول‌های غیرفعال نمی‌توانند به هسته دسترسی داشته باشند (شکل ۲۶-۷ را ببینید). مسیر متعارف NF-κB نشان‌دار شدن و تخریب IκBα را القاء می‌نماید و به فاکتور نسخه‌برداری NF-κB هتروداپمر آزادشده اجازهٔ مهاجرت به هسته را می‌دهد. اغلب پذیرنده‌های فعال‌کننده NF-κB از طریق القاء این مسیر، NF-κB را فعال می‌نمایند. دو نوع بسیار متفاوت از وقایع پلی‌یوبیکوئیتیناسیون برای فعال‌شدن NF-κB متعارف لازم است. تعداد اندکی مراحل مشترک در مسیر متعارف وجود دارد که قابل تعمیم به همه سیگنال‌های ورودی بالادست می‌باشد.

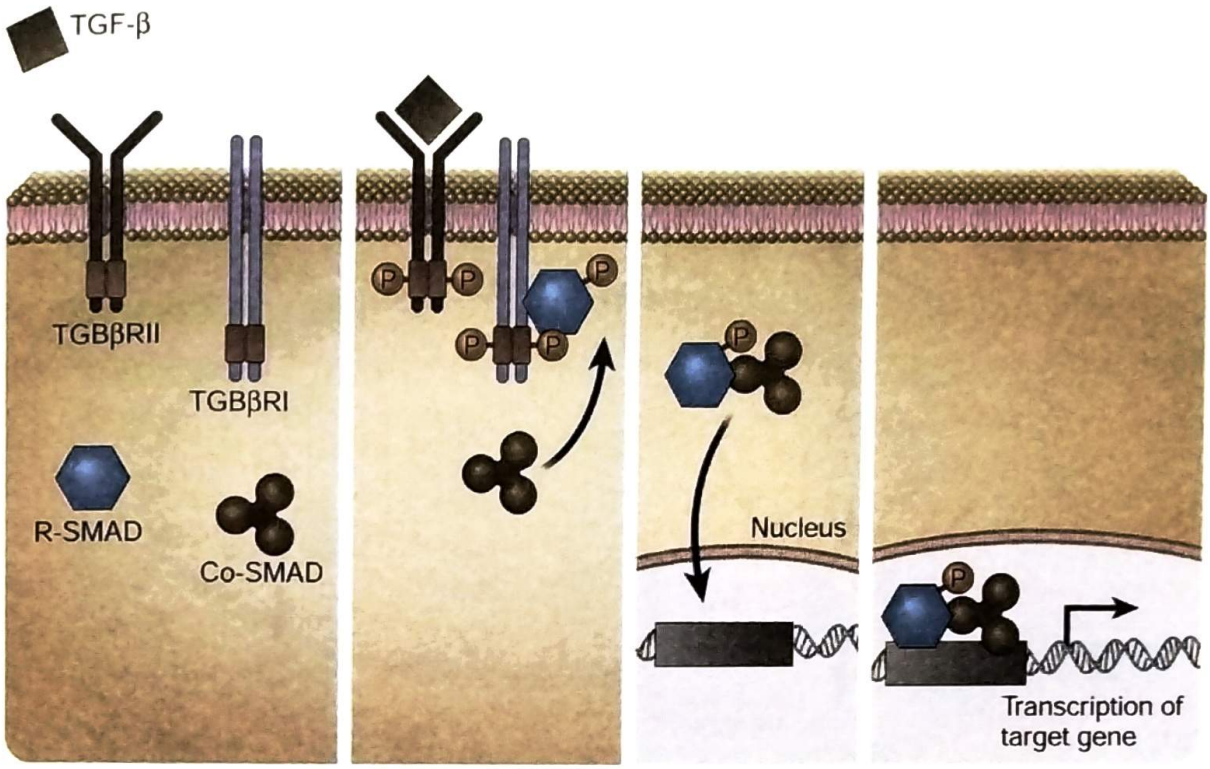
- سیگنال‌رسانی بالادست منجر به فعال‌شدن یک نوع خاصی از یوبیکوئیتین لیگاز E3 می‌شود که می‌تواند یک لیزین ۶۳ از زنجیرهٔ یوبیکوئیتین را به یک پروتئین به نام NEMO یا IKKγ که زیرواحد غیرکاتالیتیکی یک مجموعه آنزیمی تریمری به نام مجموعه کیناز IκB (IKK) است، اضافه نماید. این مجموعه IKK حاوی دو زیرواحد دیگر به نام‌های IKKα و IKKβ است که هر دو دارای توانایی کینازهای سرین/ ترئونین فعال از نظر کاتالیتیکی هستند. یوبیکوئیتیناسیون NEMO به IKKβ اجازه می‌دهد تا توسط یک کیناز بالادست فعال شود.
- IKKβ فعال پروتئین مهاری متصل به NF-κB، IκBα را بر روی دو زیرواحد سرین اختصاصی فسفوریله می‌کند و در نتیجه این پروتئین را جهت یوبیکوئیتینه‌شدن لیزین ۴۸- نشان‌دار می‌نماید.
- IκBα پلی‌یوبیکوئیتینه‌شده جهت تخریب در پروتئازوم نشان‌دار می‌شود و سپس هتروداپمر NF-κB متعارف آزاد می‌شود تا وارد هسته شود (شکل ۲۶-۷).

ما قبلاً بحث کردیم که چگونه سیگنال‌رسانی TCR و BCR در فعال‌سازی PKC-θ و PKC-β به ترتیب مشارکت می‌نمایند. این PKCها می‌توانند یک پروتئین به نام CARMA1 را فسفریله نمایند که از یک کمپلکس با دو پروتئین به اسامی BCL-10 و MALT1 تشکیل شد. کمپلکس CARMA1/MALT1/BC1-10 می‌تواند در فعال‌شدن یک یوبیکوئیتین لیگاز E3 نوع لیزین ۶۳- به نام TRAF6 شرکت نماید. TRAF6 فعال می‌تواند TAK1 را فعال نماید و همچنین یک زنجیرهٔ یوبیکوئیتین لیزین ۶۳- را به NEMO اضافه کند در نتیجه فعال‌شدن IKKβ را تسهیل می‌نماید. TLRها، IL-17R و IL-1R نیز TRAF6 را فعال می‌کنند تا فعال‌شدن IKK را آغاز نماید. تعداد زیادی از خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF از جمله پذیرندهٔ TNF و CD40 می‌توانند سیگنال‌رسانی NF-κB متعارف را از طریق فعال‌کردن سایر پروتئین‌های TRAF همچون TRAF2، TRAF3 و TRAF5 فعال نمایند.

مسیر مجزای سیگنال‌رسانی NF-κB که مسیر نامتعارف (canoncal pathway) نامیده می‌شود، باعث پردازش پروتئین پیش‌ساز به نام P100 به P52 می‌شود لذا به هتروداپمرهای $NF\text{-}\kappa B_2$/P52 و همراهش RELB اجازه می‌دهد تا به درون هسته وارد شوند. در سلول‌های فعال



شکل ۲۶-۷. مسیر NF-κB متعارف و غیرمتعارف. مسیر متعارف در سمت چپ نمایش داده شده است. پذیرنده‌های خانوادهٔ TNF، TLRها و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی. لیگاز E3 با القاء یا فعال می‌کنند که این لیگاز سپس NEMO/IKKγ، یک جزء از کمپلکس کیناز IκB (IKK) را پلی‌یوبیکوئیتینه می‌نماید و زنجیره‌های یوبیکوئیتین متصل به لیزین - ۶۳ را به وجود می‌آورد. تجزیه IκBα منجر به ورود NF-κB فعال به هسته می‌شود. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی PKC اختصاصی را فعال کرده که به نوبهٔ خود باعث فعالسازی مجموعهٔ CARMA-1/BCL10/MALT1 (نشان داده نشده است) و نهایتاً IKK می‌گردد. مسیر غیرمتعارف در سمت راست نمایش داده شده است. در این مسیر، برجسته‌ترین مشخصهٔ مسیرهای فعال‌شدهٔ پایین دست در پذیرندهٔ لنفوتوکسین β و پذیرنده BAFF، فعال‌شدن TRAF در پایین‌دست این پذیرنده‌ها و همچنین عملکرد یوبی‌کوئیتیناسیون وابسته به Lys-63 می‌باشد (نشان داده نشده است). جزئیات بیشتر در متن قرار دارد. NF-κB, Nuclear factor κB; PKC, protein kinase C; TLR, Toll-like receptor; TNF, tumor necrosis factor; TRADD, TNF receptor-associated death domain; TRAF, TNF receptor-associated factor



شکل ۲۷-۷. مسیر سیگنال‌رسانی TGF-β. دایمرهای TGF-β پردازش شده به پذیرندهٔ TGFβRII متصل می‌شوند که یک پذیرندهٔ دایمر سرین/ ترئونین کیناز محسوب می‌گردد. TGFβRII فعال شده و سپس با دایمر TGFβRI که آن هم یک پذیرندهٔ سرین ترئونین کیناز است همراه و فسفوریله می‌گردند، TGFβRI که به صورت کاتالیتیکی فعال شده، سپس یک فاکتور رونویسی SMAD تنظیم شده با پذیرنده (یک R-SMAD نظیر SMAD2 و SMAD3) را فسفریله می‌کند که در سیتوزول قرار دارد و سپس با CO-SMAD، نظیر SMAD4، تشکیل یک هتروداِیمر می‌دهد. این هتروداِیمر SMAD وارد هسته شده و رونویسی ژن‌های هدف را القاء می‌کند.

نشده، پیش‌سازهای P100 به REL-B متصل می‌شود و کمپلکس P100/REL-B تا زمانی که P100 به P52 تبدیل نشود نمی‌تواند وارد هسته گردد. این مسیر در پایین‌دست تعداد معدودی از پذیرنده‌های سیگنال‌رسان اعضای خانوادهٔ TNFR، شامل پذیرندهٔ‌لنفوتوکسین β (LTBR) که ارگانوژنز اعضای لنفاوی را پیش می‌برد و رسپتور BAFF (BAFFR) که بقای سلول‌های B را تسهیل می‌کند، فعال می‌گردد. پذیرنده‌هایی نظیر LTβR و BAFFR که مسیر نامتعارف NK-κB را القا می‌کنند، همچنین از TRAFها برای فعال کردن کینازی به نام NIK استفاده می‌کنند که به نوبهٔ خود کمپلکس IKK-like که حاوی همودایمرهای IKKα است را فعال می‌کند. این روند به فسفریله‌شدن P100، که نشانه‌گذاری آن برای یوبی‌کوئیتینه‌شدن و تخریب آن در سیتوزول می‌انجامد منجر به تولید کمپلکس نامتعارف P52/REL-B NF-κB می‌گردد لذا این کمپلکس می‌تواند به هسته مهاجرت کند (شکل ۲۶-۷ را ببینید).

سیگنال‌رسانی TGF-β

TGF-β_1 (Transforming growth factor-β_1) یک فاکتور رشد مهم در بیولوژی سلول‌های T و B می‌باشد. این سایتوکاین عضوی از خانوادهٔ بزرگ TGF-β و از نظر ساختاری مرتبط با فاکتورهای رشد است که به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و در بسیاری از جنبه‌های تکاملی در مهره‌داران و بی‌مهرگان و نیز در ترانسفورماسیون سلولی در سرطان، نقش اساسی دارد. در طی تمایز سلول‌های T، TGF-β در تکامل و گسترش سلول‌های T تنظیمی (فصل ۱۵ را ببینید) و سلول‌های Th17 (فصل ۱۰ را ببینید) نقش دارد. در ایمنی هومورال، TGF-β برای تعویض کلاس به IgA ضروری می‌باشد (فصل ۱۲ را ببینید).

TGF-β تازه سنتز شده در گلژی به دو بخش شکسته

می‌شود، یک پپتید C- ترمینال برای تشکیل فرم غیرفعال سایتوکین که دایمریزه می‌شود و یک پیش‌دومین N - ترمینال به نام LAP (Latency-associated peptide) که آن هم دایمریزه شده و به دایمر TGF-β غیرفعال، به صورت متصل باقی می‌ماند. پس از ترشح، دایمر LAP که هنوز به دایمر TGF-β غیرفعال متصل است، به صورت کووالان (با تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی) با پروتئین خاصی در ماتریکس خارج سلولی که به عنوان کمپلکس نهفته (Latent) شناخته می‌شود، ارتباط برقرار می‌کند. اینتگرین‌های αVموجود بر سلول‌های دیگر به LAP متصل شده و سپس اینتگرین فعال شده با اعمال نیروی فیزیکی منجر به گسست کمپلکس نهفته و آزادشدن دایمر فعال TGF-β می‌گردد. سپس، دایمرهای TGF-β در سطح سلول مجاور به پروتئین پذیرندهٔ TGFβRII دایمر متصل می‌شود.

سلول‌های پستانداران دارای هفت پذیرندهٔ مختلف از خانوادهٔ TGF-β تیپ I و پنج پذیرنده متفاوت تیپ II می‌باشند. پروتئین‌های TGFβRI و TGFβRII هر دو، پروتئین‌های دایمر غشاءگذر هستند که دومین خارج سلولی آنها به TGF-β متصل شده و دم سیتوزولیک آنها حاوی دومین‌های سرین/ ترئونین کیناز می‌باشند. پس از اتصال به TGFβRII، این پذیرنده به صورت کاتالیتیکی فعال شده و TGFβRI را فسفریله و فعال می‌کند. سپس، TGFβRI که به صورت کاتالیتیکی فعال شده، فاکتورهای نسخه‌برداری تنظیم شده پذیرندهٔ سیتوزولی از خانوادهٔ SMAD و یا R-SMAD (نظیر SMAD2 یا SMAD3)، را فسفریله می‌کند که پس از آن تمایل زیادی به یک CO-SMAD نظیر SMAD4 پیدا می‌کند. کمپلکس R-SMAD-CO-SMAD سپس وارد هسته شده و رونویسی از ژن‌های هدف TGF-β را القاء می‌کند (شکل ۲۷-۷). این ژن‌های هدف بسته به نوع سلول متفاوت می‌باشند. به عنوان مثال، در القای سلول‌های T تنظیمی محیطی یا القایی (فصل ۱۵ را ببینید)، سیگنال‌رسانی TGF-β بیان فاکتور رونویسی FOXP3 را القاء می‌نماید که جهت رشد و عملکرد مهاری این سلول‌های T تنظیمی، ضروری می‌باشد.

خلاصه

- پذیرنده‌های سیگنال‌رسان که بر روی سطح سلول قرار دارند و عموماً سیگنال‌رسانی را در سیتوزول آغاز می‌نمایند، که توسط یک فاز هسته‌ای که در طی آن بیان ژن دستخوش تغییر می‌گردد، دنبال می‌شود.
- انواع متفاوتی از پذیرنده‌های سیگنال‌رسان در ایمنی ذاتی و آداپتیو مشارکت می‌نمایند و رایج‌ترین دسته از آنها پذیرنده‌های ایمنی می‌باشند که متعلق به یک خانوادهٔ پذیرنده‌ای می‌باشند که در آن تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای، موتیف‌های ITAM حاوی تیروزین موجود بر روی دم‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌ها را در مجموعه پذیرنده فسفوریله می‌کند.
- برخی از انواع دیگر پذیرنده‌های ایمونولوژیک شامل خانوادهٔ تیروزین کیناز پذیرنده‌ای، پذیرنده‌های هسته‌ای، پذیرنده‌های سرپنتین متصل به پروتئین G هتروتریمر و پذیرنده‌های خانوادهٔ Notch می‌باشند.
- پذیرنده‌های آنتی‌ژنی، همچنین پذیرنده‌های IgFc روی سلول‌های B و T عضوی از خانوادهٔ پذیرندهٔ ایمنی می‌باشند.
- پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌توانند محصولات متنوع گسترده‌ای براساس میل پیوندی و ظرفیت آنتی‌ژن تولید نمایند که قادرند تعداد متفاوتی ITAMها را فرا خوانند.
- کمک پذیرنده‌ها نظیر CD4 یا CD8 بر روی سلول‌های T و CD21(CR2) روی سلول‌های B، سیگنال‌رسانی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را افزایش می‌دهند. کمک پذیرنده‌ها به همان کمپلکس آنتی‌ژنی که توسط پذیرندهٔ آنتی‌ژن شناسایی می‌شود، متصل می‌شوند.
- سیگنال‌رسانی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌تواند توسط پذیرنده‌های مهاری نظیر CD22 و PD-1 که حاوی موتیف‌های ITIM سیتوزولی و گاهاً ITSM می‌باشند، تضعیف می‌شود.
- کمپلکس TCR از زنجیره‌های TCR α و β که در شناسایی آنتی‌ژن مشارکت می‌نمایند و نیز از زنجیره‌های سیگنال‌رسان حاوی ITAM، CD3 γ، δ و ε و همچنین همودایمر ζ تشکیل شده است. هر یک از زنجیره‌های CD3 حاوی یک ITAM می‌باشد در حالی

که هر زنجیرهٔ ζ دارای سه ITAM است.

- اتصال لیگاند به TCR باعث فسفوریله‌شدن تیروزین در ITAMهای CD3 و ζ توسط کینازهای خانواده SRC می‌گردد و فراخوانی ZAP70 به ITAMهای فسفریله می‌شود. هر دومین SH2 از ZAP70 به یک تیروزین فسفوریله از ITAM متصل می‌شود. ZAP70 فعال شده واحدهای تیروزین آداپتورها را فسفوریله می‌نماید و آنزیم‌های پایین‌دست به سیگنالوزوم فراخوانده می‌شوند.
- آنزیم‌هایی همچون RAS و RAC که تعویض GTP و GDP را روی پروتئین‌های G کوچک انجام می‌دهند به آغاز مسیرهای MAP کیناز کمک می‌نمایند. این مسیرها منجر به القاء یا فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری همچون JUN و FOS (اجزاء فاکتور نسخه‌برداری AP-1) می‌شوند.
- فعال‌شدن PLCγ1 باعث آزادشدن IP3 از PIP2 می‌شود IP3 آزادسازی کلسیم از ذخایر داخل سلولی را تحریک می‌نماید. تخلیه کلسیم از ذخایر داخل سلولی موجب تسهیل بازشدن کانال CRAC می‌گردد. CRAC کانالی ذخیره کننده بر سطح سلول بوده که مقادیر بالای کلسیم داخل سلولی را حفظ می‌کند. کلسیم به کالمودولین متصل می‌شود و پروتئین‌های پایین‌دست از جمله کلسی‌نورین (یک فسفاتاز که ورود فاکتور نسخه‌برداری NFAT به هسته را تسهیل می‌نماید) را فعال می‌نماید.
- DAG در غشاء، زمانی که PLCγ1، IP3 را از PIP2 آزاد می‌نماید، تولید می‌شود. DAG می‌تواند PKC-θ را فعال نماید که علاوه بر موارد دیگر قادر به مشارکت در فعال‌کردن NF-κB می‌باشد.
- یک لیپید کیناز به نام PI3 کیناز PIP2 را به PIP3 تبدیل می‌نماید. PIP3 می‌تواند پروتئین‌های دارای دومین PH را به غشاء پلاسمایی فرا خواند و آنها را فعال نماید. PIP3 می‌تواند ITK را در سلول‌های T و BTK را در سلول‌های B فعال کند. PIP3، PDK1 (کینازی که می‌تواند یک کیناز پایین‌دست را به نام AKT فسفوریله نماید) را فعال می‌نماید و AKT در بقاء سلولی میانجی‌گری می‌کند.
- پذیرنده‌های کمک تحریکی سیگنال‌رسانی را به صورت مجزا از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آغاز می‌کند، اما سیگنال‌های خروجی از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و پذیرنده‌های کمک تحریکی در هسته اثر تقویتی دارند. پذیرنده کمک تحریکی اصلی در سلول‌های T، CD28 می‌باشد.
- BCR از ایمونوگلبولین متصل به غشاء و یک هترودایمر Igα و Igβ (متصل به یکدیگر از طریق پیوند دی‌سولفیدی) ساخته شده است. Igα و Igβ هر دو دارای موتیف‌های ITAM در دم‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشند. مسیرهای سیگنال‌رسانی متصل به BCR به میزان زیادی شبیه مسیرهای سیگنال‌رسانی پایین‌دست TCR می‌باشند.
- تضعیف سیگنال‌رسانی پذیرنده ایمنی در سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های NK و سلول‌های دیگری توسط پذیرنده‌های مهاری که غالباً دارای موتیف‌های حاوی تیروزین یا ITIMها در دم‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشند، و با فراخوانی فسفاتازها میانجی‌گری می‌شود.
- مکانیسم مهم دیگر تضعیف سیگنال شامل یوبیکوئیتینه‌شدن پروتئین‌های سیگنال‌رسان توسط لیگازهای یوبیکوئیتین E3 می‌باشد که پروتئین‌ها را برای تخریب داخل سلولی نشانه‌گذاری می‌کند.
- پذیرنده‌های سایتوکاینی براساس ساختار و مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی به گروه‌هایی تقسیم می‌شوند.
- تعداد زیادی از پذیرنده‌های سایتوکاینی از تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای به نام JAKها استفاده می‌نمایند تا فاکتورهای نسخه‌برداری با نام STATها را فسفوریله نمایند. این پذیرنده‌ها پس از فسفریلاسیون، دایمریزه شده، به هسته مهاجرت کرده و نسخه‌برداری از ژن‌های هدف را القاء می‌کنند.
- برخی از پذیرنده‌های سایتوکاینی همچون آنهایی که از خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF هستند یا سیگنال‌رسانی متعارف و یا غیرمتعارف NF-κB را فعال می‌نمایند.
- سیگنال‌رسانی متعارف NF-κB در پایین‌دست تعداد زیادی از پذیرنده‌ها از جمله پذیرنده‌های سایتوکاینی خانوادهٔ TNF، TLRها و اعضاء خانوادهٔ IL-1R و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی فعال می‌شود. این مسیر شامل

فعال‌شدن IKKβ در کمپلکس IKK، فسفوریله‌شدن مهارکنندهٔ IκBα توسط IKKβ، یوبیکوئیتینه‌شدن و تخریب پروتئازومی IκBα و انتقال NF-κB به هسته می‌باشد.

- TGF-β به TGFβRII متصل شده و TGFβRI را فسفریله و فعال نموده که آن نیز به نوبهٔ خود، R-SMAD را فسفریله و فعال می‌نماید. R-SMAD فسفریله شده سپس با CO-SMAD دایمر گردیده و این دایمر وارد هسته می‌شود و رونویسی از ژن‌های هدف را تحریک می‌کند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Signal Transduction in Immune Cells

Wu N, Veillette A. SLAM family receptors in normal immunity and immune pathology. *Curr Opin Immunol*. 2016;38:45–51.

Wu X, Karin M. Emerging roles of lys63-linked polyubiquitylation in immune responses. *Immunol Rev*. 2015;266:161–174.

T Cell Receptor Structure and Signaling

Courtney AH, Lo WL, Weiss A. TCR signaling: mechanisms of initiation and propagation. *Trends Biochem Sci*. 2018;43:108–123.

Gaud G, Lesourne R, Love PE. Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:485–497.

Geltink RIK, Kyle RL, Pearce EL. Unraveling the complex interplay between T cell metabolism and function. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:461–488.

*Hedrick SM, Cohen DI, Nielsen EA, Davis MM. Isolation of cDNA clones encoding T cell-specific membrane-associated proteins. *Nature*. 1984;308:149–153; and Yanagi Y, Yoshikai Y, Leggett K, et al. A human T cell-specific cDNA clone encodes a protein having extensive homology to immunoglobulin chains. *Nature*. 1984;308:145–149 *(These two reports describe the molecular cloning of the gene encoding one of the chains of the T cell receptor.)*

Man K, Kallies A. Synchronizing transcriptional control of T cell metabolism and function. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:574–584.

Mariuzza RA, Agnihotri P, Orban J. The structural basis of T-cell receptor (TCR) activation: an enduring enigma. *J Biol Chem*. 2020;295:914–925.

Trebak M, Kinet JP. Calcium signalling in T cells. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:154–169.

B Cell Receptor Structure and Signaling

Harwood NE, Batista FD. Early events in B cell activation. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:185–210.

Kurosaki T, Shinohara H, Baba Y. B cell signaling and fate decision. *Ann Rev Immunol*. 2010;28:21–55.

Kwak K, Akkaya M, Pierce SK. B cell signaling in context. *Nat Immunol*. 2019;20:963–969.

*Reth M. Antigen receptor tail clue. *Nature*. 1989;338:383–384 *(This was the first identification of a key signaling motif called an ITAM, which is important for signaling by the BCR, the TCR and many other immune receptors.)*

Signal Attenuation in Lymphocytes

Acuto O, Di Bartolo V, Michel F. Tailoring T-cell receptor signals by proximal negative feedback mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:699–712.

O'Leary CE, Lewis EL, Oliver PM. Ubiquitylation as a rheostat for TCR signaling: from targeted approaches toward global profiling. *Front Immunol*. 2015;6:618.

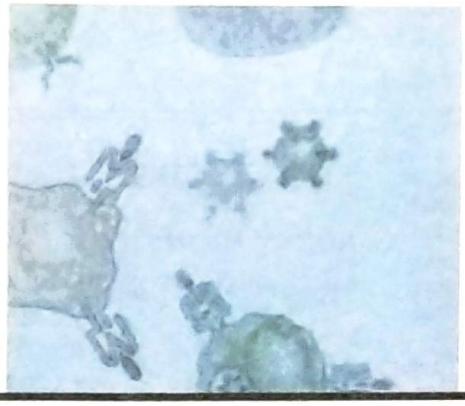
Cytokine Receptors

Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:362–374.

Leonard WJ, Lin JX, O'Shea JJ. The γc family of cytokines: basic biology to therapeutic ramifications. *Immunity*. 2019;50:832–850.

Taniguchi K, Karin M. NF-kappaB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:309–324.

فصل
۸



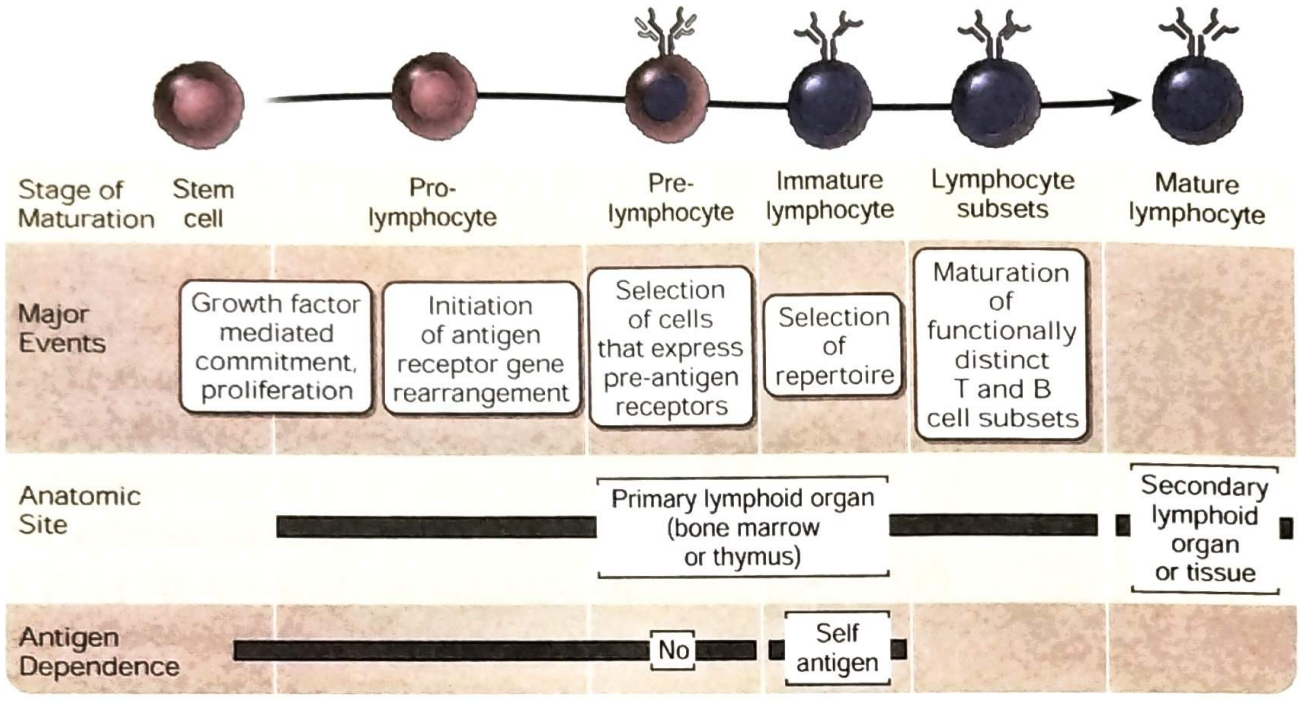


تکامل لنفوسیتی و بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی

مروری بر تکامل لنفوسیتی ۲۸۱
تعهد به رده سلولی B و T و تکثیر پیش‌تازها ۲۸۱
نقش تغییرات اپی‌ژنتیک و میکرو RNAها در تکامل لنفوسیتی ۲۸۳
بازآرایی و بروز ژن پذیرنده آنتی‌ژنی ۲۸۴
فرایندهای گزینش که به گنجینه لنفوسیت‌های B و T شکل می‌دهد ۲۸۵
بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌های B و T ۲۸۷
سازمان ژن‌های ایمونوگلبولین و پذیرنده سلول T در ژرم‌لاین ۲۸۸
نوترکیبی V(D)J ۲۹۱
ایجاد تنوع در سلول‌های B و T ۲۹۷
تکامل لنفوسیت B ۲۹۹
مراحل تکامل لنفوسیت B ۳۰۱
گزینش گنجینه سلول‌های B بالغ ۳۰۹
تکامل لنفوسیت‌های T ۳۱۱
نقش تیموس در بلوغ سلول T ۳۱۱
مراحل بلوغ سلول T ۳۱۳
روندهای گزینش در بلوغ سلول‌های T $\alpha\beta$ ۳۱۶
محدود به MHC ۳۱۶
لنفوسیت‌های T$\gamma\delta$ ۳۲۰
خلاصه ۳۲۰

لنفوسیت‌ها، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با تنوع بسیار زیاد را بارز می‌نمایند که قادر هستند طیف وسیع و گوناگونی از مواد بیگانه را شناسایی کنند. این تنوع در طی تکامل لنفوسیت‌های B و T بالغ از سلول‌های پیش‌سازی (precursor cells) به وجود می‌آید که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را در سطح خود بارز نکرده و قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌ها و پاسخ به آنها نمی‌باشند. روندی که از طریق آنها، پیش‌تازهای (progenitors) لنفوسیتی در اندام‌های لنفاوی اولیه همانند تیموس و مغزاستخوان به لنفوسیت‌های بالغ تبدیل می‌شوند، **تکامل لنفوسیتی** (lymphocyte development) یا **بلوغ لنفوسیتی** (lymphocyte maturation) نامیده می‌شود؛ (واژگان تکامل و بلوغ گاهاً به جای هم مورد استفاده قرار می‌گیرند). بلوغ توسط سیگنال‌های پذیرنده‌های سطح سلولی آغاز می‌شود که دو نقش اصلی دارند ـ آنها تکثیر پیش‌تازها را افزایش داده و بازآرایی ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژن را آغاز می‌کنند که برای تکامل لنفوسیت‌های T و B با ویژگی‌های آنتی‌ژنی متنوع مورد نیاز می‌باشد.

ما این فصل را با در نظر گرفتن فرایند تعهد به رده‌های لنفوسیت B و T آغاز می‌کنیم و برخی اصول مشترک و مکانیسم‌های تکامل سلول T و B را بحث می‌نماییم. سپس به توصیف فرایندهایی که در تکامل سلول‌های B منحصر به فرد هستند و پس از آن به فرایندهای منحصر به سلول‌های T می‌پردازیم.



شکل ۱-۸ مراحل بلوغ لنفوسیتی. تکامل لنفوسیت‌های B و T شامل توالی از مراحل بلوغ می‌باشد. بلوغ سلول B نشان داده شده است، ولی مراحل اولیه بلوغ سلول T مشابه هستند.

مروری بر تکامل لنفوسیتی

بلوغ لنفوسیت‌های B و T حاصل یک سری وقایعی می‌باشند که در اندام‌های لنفاوی اولیه (زایا یا مرکزی نیز نامیده می‌شود) اتفاق می‌افتند (شکل ۱-۸). این اتفاقات شامل مراحل زیر هستند:

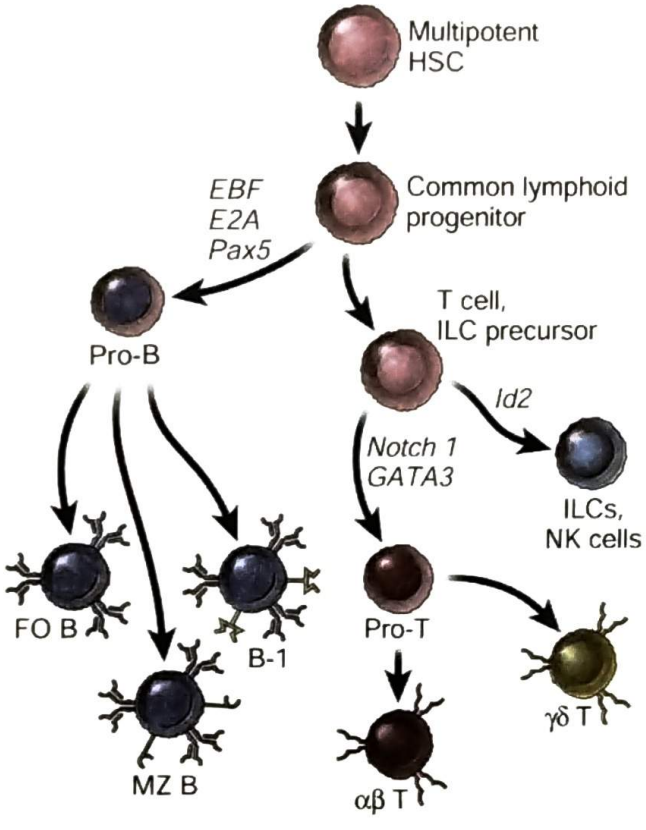
- ***تعهد (commitment)*** سلول‌های پیش‌تاز به رده لنفاوی B یا T
- ***تکثیر (proliferation)*** پیش‌تازها و سلول‌های متعهد نابالغ در مراحل اولیه خاص تکامل، یک ذخیره بزرگ سلول را فراهم می‌کنند که می‌توانند لنفوسیت‌های مفید را تولید نمایند.
- ***فرایند منظم و متوالی بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی*** و بروز پروتئین‌های پذیرنده آنتی‌ژنی (عبارت ***بازآرایی [rearrangment]*** و ***نوترکیبی [recombination]*** بجای هم مورد استفاده قرار می‌گیرند).
- ***وقایع گزینش (selection events)*** سبب می‌شود تا سلول‌هایی که پروتئین‌های پذیرنده آنتی‌ژنی عملکردی تولید کرده‌اند، حفظ شوند و سلول‌های بالقوه خطرناک که آنتی‌ژن‌های خودی را قویاً شناسایی می‌کنند، حذف گردند. این فرآیندهای گزینش در حین تکامل موجب می‌شوند که تنها لنفوسیت‌های بارزکننده پذیرنده‌های دارای عملکرد با ویژگی‌های مفید بالغ شوند و به سیستم ایمنی محیطی وارد گردند.
- ***تمایز سلول‌های B و T به زیرجمعیت‌های مجزا از لحاظ عملکرد و شکل ظاهری.*** سلول‌های B به سلول‌های B فولیکولار، سلول‌های B ناحیه مارژینال و B-1 تکامل می‌یابند. سلول‌های T به لنفوسیت‌های $CD4^+$ $T\alpha\beta$ و $CD8^+$، سلول‌های $T\gamma\delta$، سلول‌های T کشنده طبیعی (NKT) و سلول‌های T نامتغیر مرتبط با مخاط (MAIT) تکامل می‌یابند. ویژگی‌ها و عملکردهای این جمعیت‌های لنفوسیتی متفاوت، در فصول بعدی شرح داده خواهد شد.

تعهد به رده سلولی B و T و تکثیر پیش‌تازها

سلول‌های بنیادی چندتوانه (multipotent stem cells) درکبد جنینی و مغز استخوان که به نام سلول‌های بنیادی

خونساز (hematopoietic stem cells [HSCs]) شناخته می‌شوند، تمامی رده‌های سلول‌های خونی از جمله سلول‌های رده لنفوسیتی را تولید می‌کنند (فصل ۲ را ببینید). HSCها بالغ می‌شوند و به پیش‌تازهای لنفاوی مشترک (common lymphoid progenitors [CLPs]) تبدیل می‌شوند که سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های NK و سلول‌های لنفاوی ایمنی ذاتی را به وجود می‌آورند (شکل ۲-۸). بلوغ سلول‌های B از پیش‌تازهای متعهد به این رده پیش از تولد در مغز استخوان، و کبد جنینی، و پس از تولد در مغز استخوان اتفاق افتاده و مراحل نهایی آن در طحال کامل می‌شود. سلول‌های بنیادی مشتق از کبد جنینی، اساساً به یک نوع سلول B به نام سلول B-1 تبدیل می‌شوند، در حالی که HSCهای مشتق از مغز استخوان، اکثراً سلول‌های B در گردش (سلول‌های B فولیکولار) و زیر مجموعه‌ای از سلول‌های B به نام سلول‌های B ناحیهٔ مارژینال را تولید می‌نمایند. پیش‌سازهای لنفوسیت‌های T قبل از تولد، از کبد جنینی و کمی دیرتر از مغز استخوان بیرون می‌آیند و به طرف تیموس حرکت می‌کنند و در آنجا بلوغ خود را کامل می‌نمایند. سلول‌های T که پذیرنده‌های $\gamma\delta$TCR را بارز می‌کنند از سلول‌های HSC کبد جنینی سرچشمه می‌گیرند، و بیشتر سلول‌های T که $\alpha\beta$ TCR را بارز می‌کنند از HSCهای مشتق از مغز استخوان تکامل می‌یابند. به طور کلی، سلول‌های B و T با تنوع کمتر پذیرنده‌های آنتی‌ژن در مراحل اولیه زندگی جنینی ایجاد می‌شوند. وقایع بلوغ اولیه هر دو نوع لنفوسیت‌های B و T، با وجود جایگاه‌های آناتومیک مختلف، اساساً شبیه یکدیگر است.

تعهد پیش‌سازهای لنفاوی مشترک (CLP) به رده‌های B یا T به تنظیم کننده‌های نسخه‌برداری که تکامل به سمت سلول‌های B یا T را پیش می‌برد، بستگی دارد. وقایع کلیدی در تعهد سلول‌های پیش‌تاز به رده سلول B یا T شامل بروز پروتئین‌های شرکت کننده در بازآرایی ژن پذیرنده آنتی‌ژن، که پیش از این شرح داده شد، و همچنین ایجاد قابلیت دسترسی به این پروتئین‌ها در سطح کروماتین در لوکوس ژنی پذیرنده خاص آنتی‌ژن می‌باشد. پذیرنده‌های سطح سلول و فاکتورهای نسخه‌برداری که در ایجاد تعهد شرکت می‌کنند باعث القاء بروز پروتئین‌هایی می‌شوند که در بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی، که بعداً در این فصل شرح داده می‌شود، دخالت داشته و باعث می‌شوند که لوکوس ژنی پذیرنده آنتی‌ژن در دسترس این پروتئین‌ها قرار گیرد. در سلول‌های B در حال تکامل لوکوس زنجیرهٔ سنگین Ig، که در ابتدا به صورت یک ساختار



شکل ۲-۸ سلول‌های بنیادی چندتوانه، رده‌های مجزای B و T را ایجاد می‌کنند. سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs)، پیش‌تازهای مجزا برای انواع مختلف سلول‌های خونی را ایجاد می‌نمایند. یکی از این جمعیت‌های پیش‌تازها (که در اینجا نشان داده شده است)، پیش‌تاز لنفاوی مشترک (CLP) نامیده می‌شود. CLPها عمدتاً سلول‌های B و T را تولید می‌کنند اما ممکن است در ایجاد سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILC)، و نیز سلول‌های دندریتیک (که در اینجا نشان داده نشده است) نیز شرکت داشته باشند. سلول‌های Pro-B در نهایت می‌توانند به سلول‌های B فولیکولار (FO)، سلول‌های B ناحیه مارژینال (MZ) و سلول‌های B-1 تمایز یابند. ولی سلول‌های Pro-T احتمال دارد به رده‌های سلولی $T\alpha\beta$ یا $T\gamma\delta$ متعهد شوند. تعهد به رده‌ای مختلف توسط فاکتورهای نسخه‌برداری مختلفی، که به شکل ایتالیک (italic) نشان داده شده‌اند، انجام می‌شود. ILC, innate lymphoid cells (سلول‌های لنفاوی ذاتی).

کروماتین "غیرقابل دسترسی" وجود دارد، باز شده و در دسترس پروتئین‌هایی قرار می‌گیرد که بیان و بازآرایی ژن Ig را واسطه‌گری می‌کنند. در سلول‌های T $\alpha\beta$ در حال تکامل لوکوس ژن TCRβ ابتدا در دسترس قرار می‌گیرد. این تغییرات در قابلیت دسترسی کروماتین در لوکوس‌های پذیرنده آنتی‌ژن به وسیله مجموعه‌ای از فاکتورهای نسخه‌برداری آغاز می‌گردد. فاکتورهای نسخه‌برداری متعددی در بلوغ سلول‌های T و B شرکت می‌کنند (شکل ۲-۸ را ببینید).

Notch-1 و GATA-3، باعث متعهدشدن لنفوسیت‌های در حال تکامل به ردهٔ سلولی T می‌شوند. پروتئین‌های خانواده Notch مولکول‌های سطح سلولی هستند که زمانی که با لیگاندهای اختصاصی روی سلول‌های مجاور تماس پیدا می‌کنند، به طریقه پروتئولیتیک شکسته می‌شوند (شکل ۲-۷ را ببینید). بخش‌های داخل سلولی شکسته شده پروتئین‌های Notch به هسته مهاجرت کرده و بیان ژن‌های هدف اختصاصی را تعدیل می‌نمایند. Notch-1 در سلول‌های پیش‌تاز لنفاوی فعال شده و همراه با GATA-3 باعث القای بروز تعدادی از ژن‌های مورد نیاز که برای تکامل بعدی سلول‌های T $\alpha\beta$ ضروری هستند می‌شود. برخی از این ژن‌ها، اجزاء پذیرنده سلول pre-T (pre-TCR) و پروتئین‌های RAG-1 و RAG-2، که برای بازآرایی V(D)J مورد نیاز می‌باشند را کد می‌کنند که بعداً توصیف خواهد شد. فاکتورهای نسخه‌برداری EBF، E2A و Pax-5، بروز ژن‌های مورد نیاز برای تکامل سلول B را القا می‌کنند. این ژن‌ها شامل ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های RAG-1 و RAG-2 اجزاء پذیرنده سلول pre-B، و پروتئین‌هایی هستند که در انتقال سیگنال از طریق پذیرنده سلول pre-B و پذیرنده سلول B مشارکت دارند. نقش این پذیرنده‌ها در تکامل سلول B بعداً در این فصل بحث می‌شود.

در طی تکامل سلول B و T، سلول‌های پیش‌تاز متعهد، ابتدا در پاسخ به سایتوکاین‌ها و سپس در پاسخ به سیگنال‌های تولید شده به وسیله یک پذیرندهٔ Pre-Antigen تکثیر می‌یابند و سلولهایی راکه به طور موفق نخستین مجموعه از ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژن را بازآرایی کرده‌اند انتخاب می‌کنند. تکثیر باعث می‌شود که یک ذخیره به اندازه کافی و بزرگ از سلول‌های پیش‌تاز به وجود آیند تا در نهایت گنجینه بسیار متنوع لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن بالغ را ایجاد نمایند. در موش‌ها، که به طور گسترده‌ای برای تحقیقات بنیادی در تکامل لنفوسیت‌ها استفاده می‌شوند، سایتوکاین IL-7 باعث تکثیر پیش‌تازهای اولیه سلول B و T می‌شود، در انسان IL-7 برای تکثیر پیش‌تازهای سلول T مورد نیاز است اما نه برای پیش‌تازهای رده B. فاکتورهایی که باعث تکثیر پیش‌تازهای سلول‌های B انسانی می‌شوند هنوز شناخته نشده‌اند. IL-7 توسط سلول‌های استرومایی در مغز استخوان و سلولهای اپی‌تلیال و سایر سلول‌ها در تیموس تولید می‌شود. موش‌های دچار موتاسیون‌های هدف‌دار در ژن IL-7 یا ژن پذیرنده IL-7، دارای نقص در بلوغ پیش‌سازهای لنفوسیتی بعد از مراحل اولیه هستند، در نتیجه نقایص شدیدی در سلول‌های T و B بالغ دارند. موتاسیون‌هایی در ژن انسانی کدکننده زنجیره γ مشترک، پروتئینی که در پذیرنده‌های سایتوکاینی بسیاری نظیر IL-2، IL-7، IL-15 و ... مشترک است، منجر به یک اختلال نقص ایمنی در انسان به نام **بیماری نقص ایمنی مختلط شدید وابسته به X** (X-Linked severe combined immunodeficiency [X-SCID]) می‌گردد (فصل ۲۱ را ببینید). این بیماری عمدتاً، با توقف در تکامل سلول T و سلول NK مشخص می‌شود اما سلول‌های B به طور طبیعی تکامل می‌یابند چرا که IL-7 در تکامل سلول T در انسان‌ها و IL-15 برای سلول‌های NK مورد نیاز است.

بیشترین تکثیر پیش‌سازهای لنفوسیتی، پس از بازآرایی موفق ژن‌های کد کنندهٔ یکی از دو زنجیرهٔ پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول B یا T، که یک پذیرندهٔ Pre-Antigen را تولید می‌کند، اتفاق می‌افتد (بعداً توضیح داده می‌شود). سیگنال‌های تولید شده توسط پذیرنده‌های Pre-Antigen به مراتب مسئول تکثیر بسیار بیشتر لنفوسیت‌های در حال تکامل (که با موفقیت ژن زنجیره سنگین Ig یا ژن زنجیره TCRβ را برحسب نوع سلول بازآرایی کرده‌اند) نسبت به تکثیر اولیه است که توسط سایتوکاین‌هایی مانند IL-7 هدایت می‌شود.

نقش تغییرات اپی‌ژنتیک و میکرو RNAها (Micro RNA) در تکامل لنفوسیتی

بسیاری از وقایع هسته‌ای در تکامل لنفوسیت‌ها، توسط مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی تنظیم می‌شوند. اپی‌ژنتیک به

کنترل بروز ژنی و فنوتایپ به وسیله مکانیسم‌هایی به غیر از تغییرات در نواحی کد کننده اشاره دارد. تغییرات اپی‌ژنتیک در لنفوسیت‌های در حال تکامل وقایع بازآرایی ژنی پذیرنده آنتی‌ژن را نیز کنترل می‌کنند. DNA موجود در کروموزم‌ها با پروتئین‌های هیستونی و غیرهیستونی اتصال محکمی دارد تا آنچه را که به نام کروماتین می‌شناسیم تشکیل دهد. DNA در کروماتین به دور یک هستهٔ پروتئینی متشکل از اکتامرهای هیستونی پیچیده شده است و ساختاری به نام نوکلئوزوم‌ها را تشکیل می‌دهد که ممکن است یا کاملاً جدا از سایر نوکلئوزوم‌ها قرار بگیرد و یا بسیار متراکم باشد. از این رو کروماتین ممکن است به صورت ساختارهای نسبتاً سست ـ که یوکروماتین نامیده می‌شوند، و محل‌هایی هستند که ژن‌ها در دسترس فاکتورهای نسخه‌برداری قرار گرفته و نسخه‌برداری می‌شوند، یا ساختاری بسیار متراکم ـ که هتروکروماتین خوانده می‌شوند و ژن‌ها در این مناطق در حالت خاموش نگه داشته می‌شوند ـ وجود داشته باشد. بنابراین سازمان‌دهی ساختارهای بخش‌هایی از کروموزوم‌ها در سلول‌های مختلف متفاوت است و همین باعث می‌شود که ژن‌های معینی برای اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری در دسترس قرار بگیرند، در حالی که همین ژن‌ها در سایر سلول‌ها برای فاکتورهای نسخه‌برداری در دسترس نمی‌باشند. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی از طریق ایجاد تغییراتی در نواحی پروموتر و enhancer ژن‌ها دسترسی و فعالیت ژن‌ها را تنظیم می‌کنند. این تغییرات شامل این موارد می‌باشند: متیلاسیون DNA روی اسیدهای آمینه سیتوزین معینی که عموماً ژن‌ها را خاموش می‌کند؛ تغییرات پس از ترجمهٔ دم‌های هیستونی نوکلئوزوم‌ها (برای مثال استیلاسیون، متیلاسیون و یوبی‌کوئیتیناسیون) که ممکن است ژن‌ها را بسته به هیستون تغییر داده و آنها را فعال یا غیرفعال کند؛ remodeling فعال کروماتین به وسیلهٔ دستگاه‌های پروتئینی به نام کمپلکس‌های remodeling که می‌توانند بروز ژنی را افزایش داده و یا سرکوب کنند؛ و خاموش کردن بروز ژن‌ها به وسیلهٔ RNAهای غیر کدکننده.

برخی عناصر حیاتی در تکامل لنفوسیت‌ها به وسیلهٔ مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی تنظیم می‌شوند.

- تغییرات هیستونی (histon modification) در لوکوس‌های ژنی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی برای فراخوانی پروتئین‌های واسطه‌گر نوترکیبی ژنی جهت تشکیل ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی عملکردی، ضروری هستند. این فرآیند بعداً در این فصل توضیح داده می‌شود.
- تعهد سلول‌های T در حال تکامل به رده CD4 یا CD8 بستگی به مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی دارد که بروز ژن CD4 را در سلول‌های $CD8^+$ خاموش می‌کنند. خاموش کردن (silencing)، تغییرات کروماتینی را شامل می‌شود که ژن CD4 را در یک حالت هتروکروماتینی غیرقابل دسترس قرار می‌دهد.
- در فصل ۷، میکرو RNAها (miRNAs) در بخش فعال‌سازی سلول T شرح داده شدند. miRNAها در مسیرهای مهمی برای تنظیم ژنی و همچنین تنظیم بروز پروتئین در طی تکامل مشارکت دارند. همان طور که در فصل ۷ اشاره شد، Dicer یک آنزیم کلیدی در تولید miRNA می‌باشد. حذف Dicer در ردهٔ T، باعث از دست رفتن ترجیحی سلول‌های T تنظیمی و متعاقب آن ایجاد یک فنوتیپ اتوایمیون، مشابه با آنچه در عدم حضور FOXP3 اتفاق می‌افتد (در فصول ۱۵ و ۲۱ بحث خواهد شد)، می‌شود. فقدان Dicer در ردهٔ B منجر به توقف از مرحلهٔ سلول Pro-B به سلول Pre-B خواهد شد (این مورد متعاقباً به تفصیل شرح داده خواهد شد)، که عمدتاً به علت آپوپتوز افزایش یافته سلول‌های Pre-B می‌باشد. مطالعات حذف ژنی نشان داده‌اند که بسیاری از miRNAهای اختصاصی در تکامل لنفوسیتی نقش دارند.

بازآرایی و بروز ژن پذیرنده آنتی‌ژنی

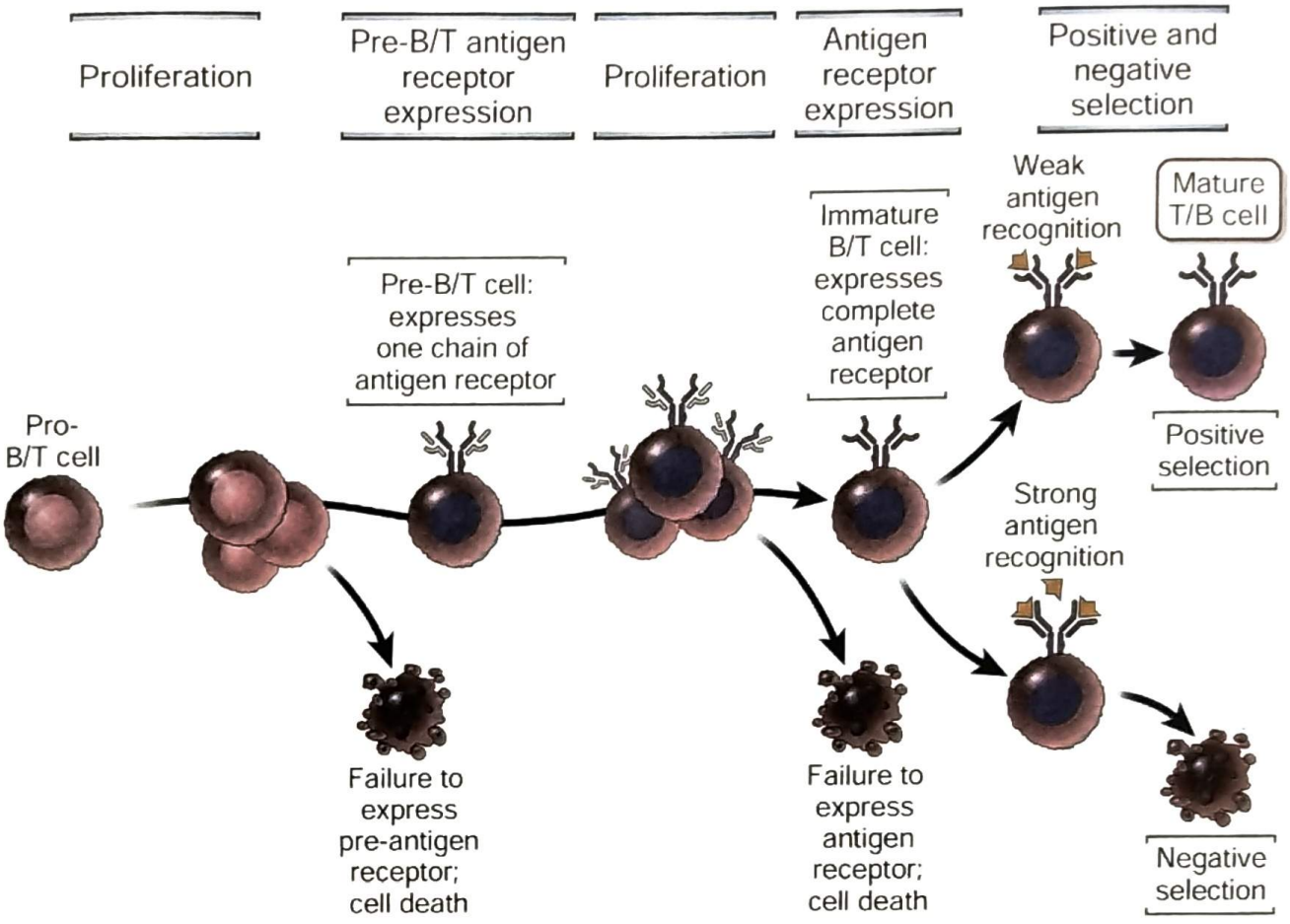
بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی واقعه ضروری در تکامل لنفوسیت است و این فرآیند مسئول تولید گنجینه ایمنی آداپتیو متنوعی می‌گردد. همان طور که در فصل‌های قبل بحث کردیم، هر کلون لنفوسیت‌های B یا T یک پذیرنده آنتی‌ژنی با ساختار منحصر به فرد برای اتصال به آنتی‌ژن تولید می‌کند. در هر فرد، ممکن است 10^7 تا 10^9 کلون‌های لنفوسیت B و T مختلف وجود داشته باشد، که هر یک پذیرنده منحصر بفردی دارد. توانایی هر فرد برای تولید گنجینه‌های لنفوسیتی بزرگ و متنوع به صورتی تکامل یافته است که تعداد بسیار کمی از ژن‌ها می‌توانند تعداد زیادی از

ملکول‌های Ig و TCR را ایجاد کنند که هر یک قادر به اتصال به یک آنتی‌ژن متفاوت هستند. ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی عملکردی، در سلول‌های B نابالغ در مغز استخوان و در سلول‌های T نابالغ در تیموس در اثر فرآیند بازآرایی ژنی تولید می‌شوند. در این فرآیند، قطعات ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژن به صورت تصادفی ترکیب شده و تنوع توالی نوکلئوتیدی در یکی از اتصالات ایجاد می‌شود، که منجر به تولید تعداد زیادی از اگزون‌های کد کننده نواحی متغیر می‌گردد. حوادث بازآرایی DNA که به تولید پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌انجامد، به حضور آنتی‌ژن‌ها وابسته نیست و تحت تأثیر آنتی‌ژن‌ها قرار نمی‌گیرد. به عبارت دیگر، همانطور که در فرضیه گزینش کلونی پیشنهاد می‌شود، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی متنوع پیش از مواجهه با آنتی‌ژن‌ها بارز می‌گردند (شکل ۷-۱ را ببینید). جزئیات مولکولی بازآرایی ژن پذیرنده آنتی‌ژنی در قسمت‌های بعدی این فصل بحث می‌شود.

فرایندهای گزینش که به گنجینه لنفوسیت‌های B و T شکل می‌دهد

فرآیند تکامل لنفوسیتی دارای مراحل متعددی است، که نقاط کنترل (checkpoints) نامیده می‌شوند، و در آنها سلول‌های در حال تکامل مورد آزمون قرار می‌گیرند و تنها زمانی که مراحل اولیه با موفقیت کامل شوند به مراحل تکامل بعدی ادامه می‌دهند. یکی از این نقاط کنترل تکاملی تولید موفق یکی از دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی پروتئین پذیرنده آنتی‌ژنی است و نقطهٔ کنترل دوم نیازمند زنجیره دوم و در نتیجه سرهم‌شدن کامل پذیرنده می‌باشد. عبور از این نقاط کنترل تکاملی نیازمند یک مکانیسم کنترل کیفیت بوده که باعث این اطمینان می‌شود که تنها لنفوسیت‌هایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کامل را تولید کرده‌اند، و احتمالاً دارای عملکرد می‌باشند برای بلوغ انتخاب شوند. فرآیندهای انتخابی بیشتر پس از بروز پذیرنده‌های آنتی‌ژن عمل می‌کنند و موجب حذف لنفوسیت‌های بالقوهٔ مضر و خود واکنش‌گر و متعهدشدن سلول‌های در حال تکامل به رده‌های خاص می‌شود (توجه داشته باشید که واژه نقطه کنترلی (checkpoint) جهت توصیف پدیده‌های بسیار مختلفی در زمینه فعال‌شدن ایمنی محیطی و همچنین در ایمنوتراپی سرطان به کار برده می‌شود [فصل ۱۸ را ببینید]). در ادامه اصول کلی رویدادهای گزینش به طور خلاصه آورده خواهد شد.

پیش‌پذیرنده‌های آنتی‌ژنی (pre-antigen receptors) و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سیگنال‌هایی را به لنفوسیت‌های در حال تکامل می‌فرستند که برای بقاء این سلول‌ها و تکثیر و ادامه بلوغ آنها لازم هستند (شکل ۳-۸). پیش‌پذیرنده‌های آنتی‌ژنی که در سلول‌های B، پذیرنده‌های سلول pre-B (pre-BCRs) و در سلول‌های T، pre-TCRs نامیده می‌شوند، ساختارهای سیگنال دهنده‌ای هستند که در طی تکامل سلول‌های B و T بارز می‌شوند و تنها یکی از دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی موجود در پذیرندهٔ آنتی‌ژن بالغ را دارا می‌باشند. سلول‌های رده لنفوسیت B که به طور موفق ژن‌های زنجیره سنگین Ig را بازآرایی می‌کنند، پروتئین زنجیره سنگین μ را بارز می‌کنند و یک پیش‌پذیرنده آنتی‌ژنی به نام پذیرنده سلول pre-B را ایجاد می‌نمایند. به صورت مشابه، سلول‌های T در حال تکامل که بازآرایی ژن زنجیره TCRβ در آنها موفق بوده است پروتئین زنجیره TCRβ را تولید می‌کنند و پیش‌پذیرنده آنتی‌ژنی به نام pre-TCR را ایجاد می‌نمایند. pre-BCR و pre-TCR با پروتئین‌ها کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهند که سیگنال‌های بقا، تکثیر، پدیده حذف آللی (allelic exclusion) (که بعداً بحث می‌شود) و تکامل بعدی سلول‌های B و T را فراهم می‌کنند. به علت اضافه‌شدن تصادفی نوکلئوتیدها در نقاط اتصال بین قطعات ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژن که در طول تکامل لنفوسیت به هم می‌پیوندند و همچنین کد سه‌تایی برای تعیین اسیدهای آمینه، تنها حدود یکی از سه بازآرایی ژنی پذیرنده آنتی‌ژن داخل چارچوب (inframe) بوده و بنابراین توانایی تولید یک پروتئین با طول مناسب را خواهند داشت. چنین بازآرایی موفقی گاهی اوقات بازآرایی مؤثر (productive rearragement) نامیده می‌شود. سلول‌هایی که بازآرایی‌های خارج از چارچوب یا غیرمؤثر در لوکوس‌های زنجیره Igμ و TCRβ انجام می‌دهند، به علت عدم بروز پیش‌پذیرنده آنتی‌ژنی و در نتیجه عدم دریافت سیگنال‌های بقاء ضروری دچار مرگ برنامه‌ریزی شده می‌شوند. بنابراین بیان پذیرنده pre-antigen نقطه کنترل اول در طول تکامل لنفوسیتی است.



شکل ۳-۸ مراحل بازرسی checkpoints در بلوغ لنفوسیتی. در حین تکامل، لنفوسیت‌هایی که پذیرنده‌های لازم برای ادامه تکثیر و بلوغ را بارز می‌نمایند، برای بقا انتخاب می‌شوند و سلول‌هایی که پذیرنده‌های عملکردی را بارز نمی‌کنند، در اثر آپوپتوز از بین می‌روند. علاوه بر این، انتخاب مثبت و منفی، سلول‌های با ویژگی‌های مفید را حفظ می‌کند. حضور مراحل بازرسی متعدد تضمین می‌کند که تنها سلول‌هایی با پذیرنده‌های مفید بلوغ خود را کامل می‌نمایند.

در مرحلهٔ بعدی بلوغ، سلول‌های B و T در حال تکامل، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کامل را بارز می‌کنند و براساس آنچه که این پذیرنده‌ها می‌توانند شناسایی کنند، برای بقاء انتخاب می‌شوند. لنفوسیت‌هایی که با موفقیت از نقطهٔ کنترل پذیرندهٔ Pre-antigen عبور کرده‌اند، به بازآرایی ادامه داده و ژن‌های کد کنندهٔ زنجیرهٔ دوم BCR یا TCR را بارز می‌کنند و همچنین پذیرنده آنتی‌ژنی کامل را در حالی که هنوز نابالغ هستند، بارز می‌نمایند. در این مرحله نابالغ، سلول‌هایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی مفید را بارز می‌کنند احتمالاً حفظ می‌شوند و سلول‌های بالقوه خطرناک که ساختارهای خودی را با میل زیاد شناسایی می‌کنند، ممکن است حذف شوند یا مجبور به تغییر پذیرنده‌های آنتی‌ژنی خود گردند (شکل ۳-۸ را ببینید).

فرآیندی به نام **گزینش مثبت** (positive selection) باعث بقای لنفوسیت‌های بالقوه مفید می‌شود. در رده سلول T، گزینش مثبت، بلوغ سلول‌های T با پذیرنده‌هایی که به مولکول‌های MHC خودی متصل می‌شوند را تضمین می‌نماید. همچنین، بیان گیرنده کمکی روی سلول‌های T (CD8 و CD4) برای شناخت نوع مناسب مولکول‌های MHC (به ترتیب MHC کلاس I یا MHC کلاس II) می‌باشد. سلول‌های T بالغ که پیش‌سازهای آنها در تیموس مورد گزینش مثبت توسط مولکول‌های MHC خودی قرار

گرفته‌اند، می‌توانند آنتی‌ژن‌های پپتیدی بیگانه‌ای را شناسایی کنند که توسط همان مولکول‌های MHC خودی روی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن در بافت‌های محیطی ارائه می‌شوند. در ردهٔ سلولی B گزینش مثبت باعث حفظ سلول‌های بیان‌کنندهٔ پذیرنده می‌گردد و با تولید زیررده‌های مختلف سلول B در ارتباط است.

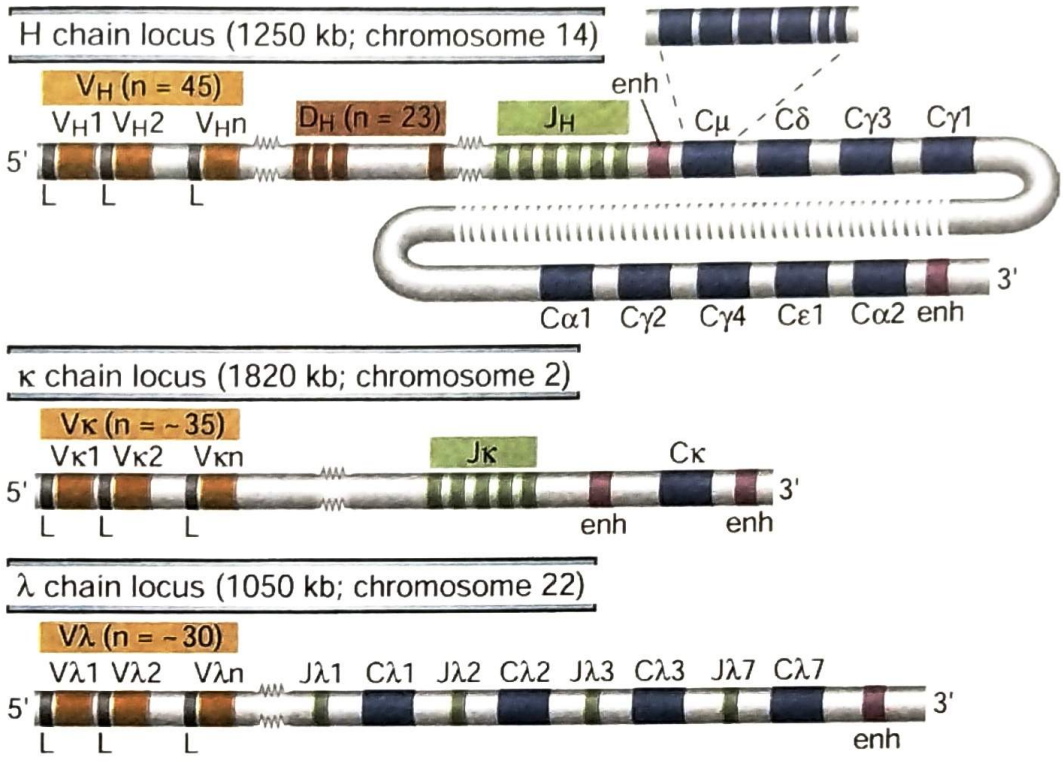
گزینش منفی (negative selection) فرایندی است که در آن لنفوسیت‌های در حال تکاملی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آنها به طور قوی به آنتی‌ژن‌های خودی در اندام لنفاوی زایا متصل می‌شوند، حذف می‌گردند. سلول‌های B و T در حال تکامل، مدت کوتاهی پس از بروز پذیرنده‌های آنتی‌ژنی، به این روند گزینش منفی مستعد هستند. سلول‌های T در حال تکامل با میل اتصال زیاد برای آنتی‌ژن‌های خودی توسط آپوپتوز حذف می‌شوند، این پدیده **حذف کلونال** (clonal deletion) نام دارد. در سلول‌های B نابالغ که قویاً با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش می‌دهند ممکن است بازآرایی مجدد ژن Ig القا گردد و بنابراین از واکنش‌دهی علیه خود اجتناب می‌کنند. این پدیده، **ویرایش پذیرنده** (receptor editing) نام دارد. اگر ویرایش موفق نباشد سلول‌های خودواکنشگر B می‌میرند که همچنین **حذف کلونی** خوانده می‌شود. گزینش منفی لنفوسیت‌های نابالغ، مکانیسم مهمی برای حفظ تحمل به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی است؛ این پدیده **تحمل مرکزی** نام دارد زیرا در اندام‌های لنفاوی مرکزی (زایا) رخ می‌دهد (فصل ۱۵ را ببینید).

با این معرفی، به یک بحث مفصل‌تر دربارهٔ بلوغ لنفوسیت‌ها خواهیم پرداخت، و بحث را با وقایع کلیدی در این فرآیند یعنی بازآرایی و بروز ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی آغاز خواهیم کرد.

بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌های B و T

ژن‌هایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی متنوع لنفوسیت‌های B و T هر فرد راکد می‌کنند از طریق نوترکیبی قطعات ژنی نواحی متغیر (variable[V]) با قطعات ژنی اتصالی (joining [J]) و/یا نواحی تنوع (diversity[D]) به وجود می‌آیند. یک اگزون جدید بازآرایی شده برای هر ژن پذیرنده آنتی‌ژنی با اتصال یک قطعه ژنی V خاص از نواحی بالادست دور به قطعه پایین دست روی همان کروموزوم ساخته می‌شود. این فرایند تخصصی در بازآرایی ژنی خاص یک ناحیه، به نام **نوترکیبی V(D)J** نامیده می‌شود. روشن‌ساختن مکانیسم‌های بازآرایی ژنی پذیرنده آنتی‌ژنی، و در نتیجه اساس تشکیل تنوع ایمنی، یکی از دستاوردهای با ارزش ایمنی‌شناسی جدید است.

اولین آگاهی‌ها در مورد اینکه چگونه از یک مقدار محدود DNA کدکننده در ژنوم، میلیون‌ها پذیرنده آنتی‌ژنی مختلف ساخته می‌شود، از بررسی‌های توالی اسید آمینه در مولکول‌های Ig به دست آمد. این بررسی‌ها نشان داد که زنجیره‌های پلی‌پپتیدی بسیاری از آنتی‌بادی‌های مختلف از یک ایزوتیپ مشابه، در توالی‌های یکسانی در انتهاهای C-terminal خود مشترک می‌باشند (که در واقع دومین‌های ثابت زنجیره‌های سبک و سنگین هستند) اما به طور قابل ملاحظه‌ای در توالی‌های نواحی انتهایی N-terminal که مربوط به دومین‌های متغیر آنتی‌بادی‌ها هستند، با یکدیگر متفاوتند (فصل ۵ را ببینید). برخلاف یکی از اصول اساسی ژنتیک مولکولی که به صورت فرضیه یک ژن ـ یک پلی‌پپتید بیان شد، در سال ۱۹۶۵ ایمنی‌شناسان چنین ادعا کردند که هر زنجیره آنتی‌بادی در حقیقت توسط حداقل ۲ ژن، یکی متغیر و دیگری ثابت کد می‌شود و هر دو از لحاظ فیزیکی در سطح DNA یا RNA پیامبر (mRNA) با یکدیگر ترکیب می‌شوند تا در نهایت به پروتئین‌های Ig عملکردی تبدیل شوند. مدارک مستند بر این فرضیه بیش از یک دهه بعد ارائه شد، هنگامی که سوسومو تونگاوا (Susumu Tonegawa) نشان داد که ساختار ژن‌های Ig در سلول‌های یک تومور تولیدکننده آنتی‌بادی به نام میلوما (myeloma) یا پلاسماسیتوما (plasmocytoma) از ساختار بافت‌های جنینی یا بافت‌های غیرلنفاوی غیرمتعهد به تولید Ig، متفاوت است. این تفاوت‌ها به این علت است که قطعات DNA کدکننده زنجیره‌های سنگین و سبک Ig به صورت جدا از هم در لوکوس‌های توارثی (یا ژرم‌لاین) در سلول‌های B در حال تکامل و نه در انواع سلولی دیگر گردهم آمده و اتصال می‌یابند. علاوه بر این، بازآرایی‌های مشابه در حین تکامل سلول T در لوکوس‌های کدکننده زنجیره‌های پلی‌پپتیدی



شکل ۴-۸ سازمان‌یابی لوکوس‌های ایمونوگلبولین انسان در ژرم‌لاین. لوکوس زنجیره سنگین، زنجیره سبک κ و زنجیره سبک λ انسان نشان داده شده‌اند. تنها ژنهای دارای عملکرد نشان داده شده‌اند، ژنهای کاذب برای سادگی حذف شده‌اند. اگزون‌ها و اینترون‌ها در مقیاس اصلی نشان داده نشده‌اند. هر ژن C_H به صورت یک قطعه نشان داده شده است در حالی که از چندین اگزون تشکیل یافته است مثل $C\mu$. قطعات ژنی شامل: L، راهبر (معمولاً توالی سیگنال نامیده می‌شود)؛ V، متغیر؛ D، تنوع؛ J، الحاقی؛ C، ثابت و enh، افزاینده می‌باشند. در این شکل و شکل بعدی، ساختارهای لوله‌ای، قطعات دو رشته‌ای کروموزوم‌ها را با انتهای ′۵ و ′۳ نمایش می‌دهند که به رشته‌ای کد کننده اشاره دارد.

TCR رخ می‌دهند. بازآرایی ژن پذیرنده آنتی‌ژن هنگامی به خوبی روشن می‌شود که سازمان‌یابی غیربازآرایی شده توارثی (ژرم‌لاین) ژن‌های TCR و Ig توصیف شود و سپس بازآرایی آنها در حین بلوغ لنفوسیتی توضیح داده شود.

سازمان ژن‌های ایمونوگلبولین و پذیرنده سلول T در ژرم‌لاین

ژن‌های Ig و TCR در ژرم‌لاین از چندین قطعه DNA تشکیل شده‌اند که در همه سلول‌ها از نظر مکانی جدا از یکدیگر می‌باشند و در لنفوسیت‌های در حال تکامل با یکدیگر ترکیب می‌شوند. در ابتدا لوکوس Ig و سپس لوکوس TCR در مقایسه با Ig شرح داده می‌شود.

سازمان‌یابی لوکوس‌های ژنی ایمونوگلبولین

سه لوکوس مجزا به ترتیب، تمام زنجیره‌های سنگین Ig، زنجیره سبک Igκ و زنجیره سبک Igλ را کد می‌نمایند. هر لوکوس بر روی یک کروموزوم مجزا قرار گرفته است. سازمان‌یابی ژن‌های Ig انسان در شکل ۴-۸ نشان داده شده است. اساساً ژنهای Ig در تمام پستانداران به طور مشابهی سازمان یافته‌اند، اگرچه جایگاههای کروموزومی و تعداد و ترتیب قطعات ژنی مختلف در هر لوکوس متفاوت می‌باشند.

در انتهای ′۵ هر یک از لوکوس‌های Ig، یک دسته از قطعات ژنی V (variable) قرار دارند، که هر کدام در حدود ۳۰۰ جفت باز (bp) طول دارد. تعداد قطعات ژنی V عملکردی در میان لوکوس‌های مختلف Ig و نیز در میان گونه‌های مختلف، تفاوت قابل توجهی دارند. برای مثال، در انسان‌ها در حدود ۳۵ ژن V عملکردی در لوکوس زنجیره سبک κ در حدود ۳۰ ژن V در لوکوس λ و در حدود ۴۵ ژن در لوکوس زنجیره سنگین وجود دارد، در حالی که در موش‌ها، حدود ۳۰ ژن V عملکردی در لوکوس κ دارد، لوکوس زنجیره

سبک λ تنها ۲ ژن V و لوکوس زنجیره سنگین حدود ۲۵۰ ژن دارد. در هر دو گونه قطعات ژنی V هر لوکوس توسط قطعات بزرگ DNA، تا ۲۰۰۰ کیلوباز (kb) از هم فاصله گرفته‌اند. در انتهای ۵′ هر قطعه V یک اگزون راهبر (leader) قرار دارد که ۲۰ تا ۳۰ واحد انتهای آمینی پروتئین ترجمه شده را کد می‌کند. این واحدها به طور ملایم هیدروفوبیک بوده و پپتیدهای راهبر (یا سیگنال) را می‌سازند. توالی‌های راهبر یا سیگنال در تمام پروتئین‌های غشاء گذر و ترشحی تازه سنتز شده، وجود دارند و در هدایت پلی‌پپتیدهای nascent در حال ترجمه بر روی ریبوزوم‌ها جهت اتصال به یک کمپلکس سیتوزولی که این ریبوزوم‌های خاص را به غشاء شبکه اندوپلاسمی متصل می‌کند شرکت دارند تا انتقال پروتئین‌ها را امکان‌پذیر کند. در اینجا توالی‌های سیگنال به سرعت شکسته شده و در پروتئین‌های بالغ وجود ندارند. در بالادست هر اگزون راهبر یک پروموتر (promoter) ژن V وجود دارد که در این ناحیه نسخه‌برداری می‌تواند آغاز گردد، اما همانطور که در زیر توضیح داده می‌شود، برای نسخه‌برداری با حداکثر کارآیی، این فرایند پس از بازآرایی انجام می‌گیرد.

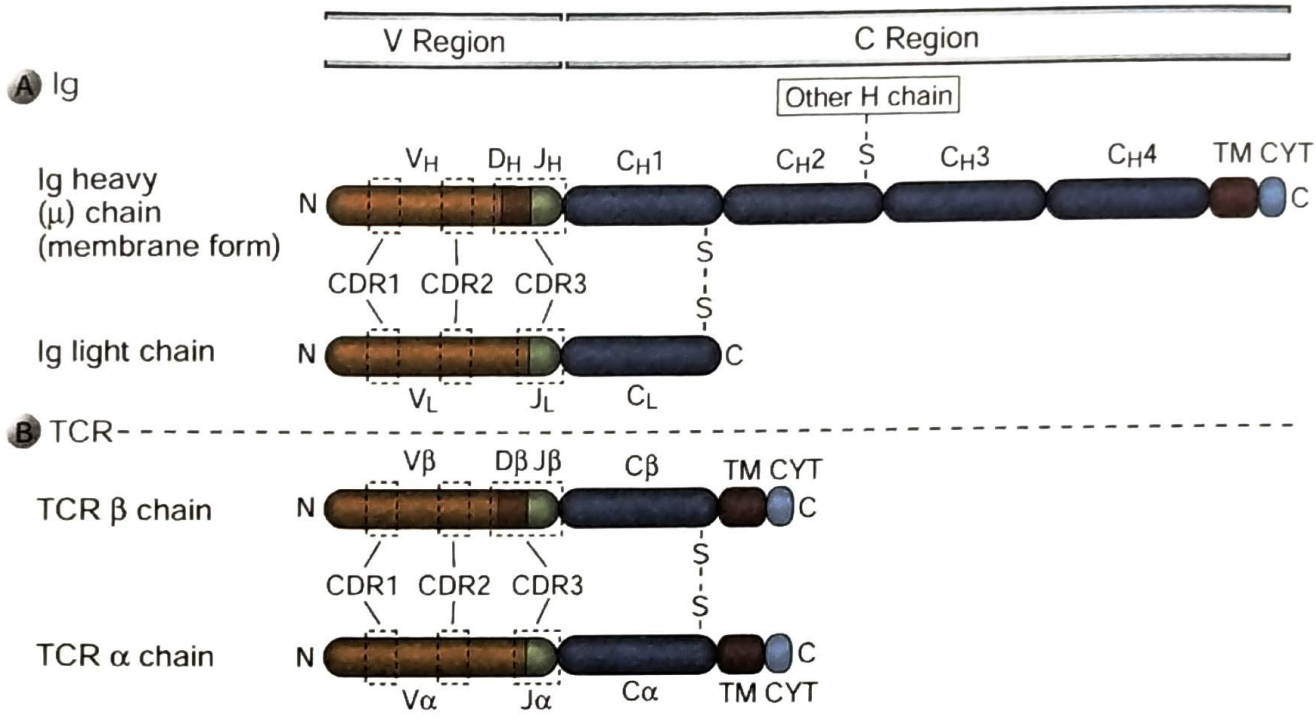
در فواصل مختلفی از انتهای ′۳ قطعات ژنی V، چندین قطعهٔ J (Joining) وجود دارند که معمولاً به طول ۳۰ تا ۵۰ جفت باز می‌باشند و توسط توالی‌های غیر کدکننده از یکدیگر جدا می‌شوند. بین قطعات V و J در لوکوس IgH، قطعات اضافی دیگری به نام قطعات D (Diversity) وجود دارند. قطعات D در لوکوس‌های زنجیرهٔ سبک Ig یافت نمی‌شوند. همانند ژن‌های V، تعداد ژن‌های D و J نیز در لوکوس‌های مختلف Ig و گونه‌های مختلف متفاوت است.

ژن‌های ناحیه ثابت (C) در ناحیه ′۳ قطعات J قرار گرفته‌اند. هر لوکوس Ig دارای بازآرایی و تعداد ژن‌های ناحیه C خاصی است. در انسان، لوکوس زنجیره سبک Igκ یک ژن C (C_κ) منفرد دارد و لوکوس زنجیره سبک λ دارای چهار ژن C عملکردی (C_λ) می‌باشد. لوکوس زنجیره سنگین Ig، ۹ ژن C (C_H) دارد که پشت سرهم قرار گرفته‌اند و کدکنندهٔ نواحی C، ۹ ایزوتایپ و زیر نوع مختلف Ig می‌باشند (به فصل ۵ نگاه کنید). هر یک از ژن‌های C_λ و C_κ متشکل از یک اگزون منفرد هستند که کل ناحیهٔ C زنجیره‌های سبک را کد می‌کند. برعکس، هر ژن C_H از ۵ یا ۶ اگزون تشکیل شده است. ۳ یا ۴ اگزون (هر کدام از آنها از نظر اندازه با یک قطعهٔ ژنی V مشابه هستند) هر کدام کدکننده دومن C_H از زنجیر سنگین Ig می‌باشند و ۲ اگزون کوچکتر، انتهای کربوکسی شکل غشایی هر زنجیره سنگین Ig را که شامل دومین‌های غشاء گذر و سیتوپلاسمی زنجیره‌های سنگین می‌باشد، کد می‌کنند (به شکل ۵A-۸ نگاه کنید).

قطعات ژنی V، J و D (در صورت وجود) جهت تشکیل توالی کدکننده دومن متغیر زنجیره‌های آنتی‌بادی کنار یکدیگر قرار می‌گیرند (شکل ۵A-۸ را ببینید). در یک پروتئین زنجیره سبک Ig (κ یا λ)، دومن V توسط قطعات ژنی بازآرایی شده V و J کد می‌شود، در حالی که در پروتئین زنجیره سنگین Ig، دومین V توسط قطعات ژنی نوترکیب شده V، D و J کد می‌گردد. در دومین‌های متغیر زنجیره سنگین ایمونوگلبولین، قطعات اتصالی غیر ژرم‌لاین بین قطعات بازآرایی شده V و D و قطعات D و J و همچنین توالی‌های ژرم‌لاین خود قطعات D و J سومین ناحیه بسیار متغیر را تشکیل می‌دهند (فصل ۵ را ببینید). توالی اتصالی بین قطعات V و J بازآرایی شده و نیز خود قطعه J سومین ناحیه بسیار متغیر زنجیرهٔ سبک Ig را می‌سازد. CDR1 و CDR2 در قطعه ژنی V کد می‌شوند.

یک زنجیره سبک کامل Ig یا زنجیره پروتئینی سنگین شامل یک دومن V کد شده توسط یک اگزون بازآرایی شده VJ یا VDJ ادغام شده به یک دومن یا دومن‌های C می‌باشد. کنار هم قرار گرفتن دومن‌های V و C در مرحلهٔ بازآرایی DNA اتفاق نمی‌افتد بلکه به وسیلهٔ RNA-splicing برش و وصل مجدد RNA نسخه ژن Ig بازآرایی شده رخ می‌دهد.

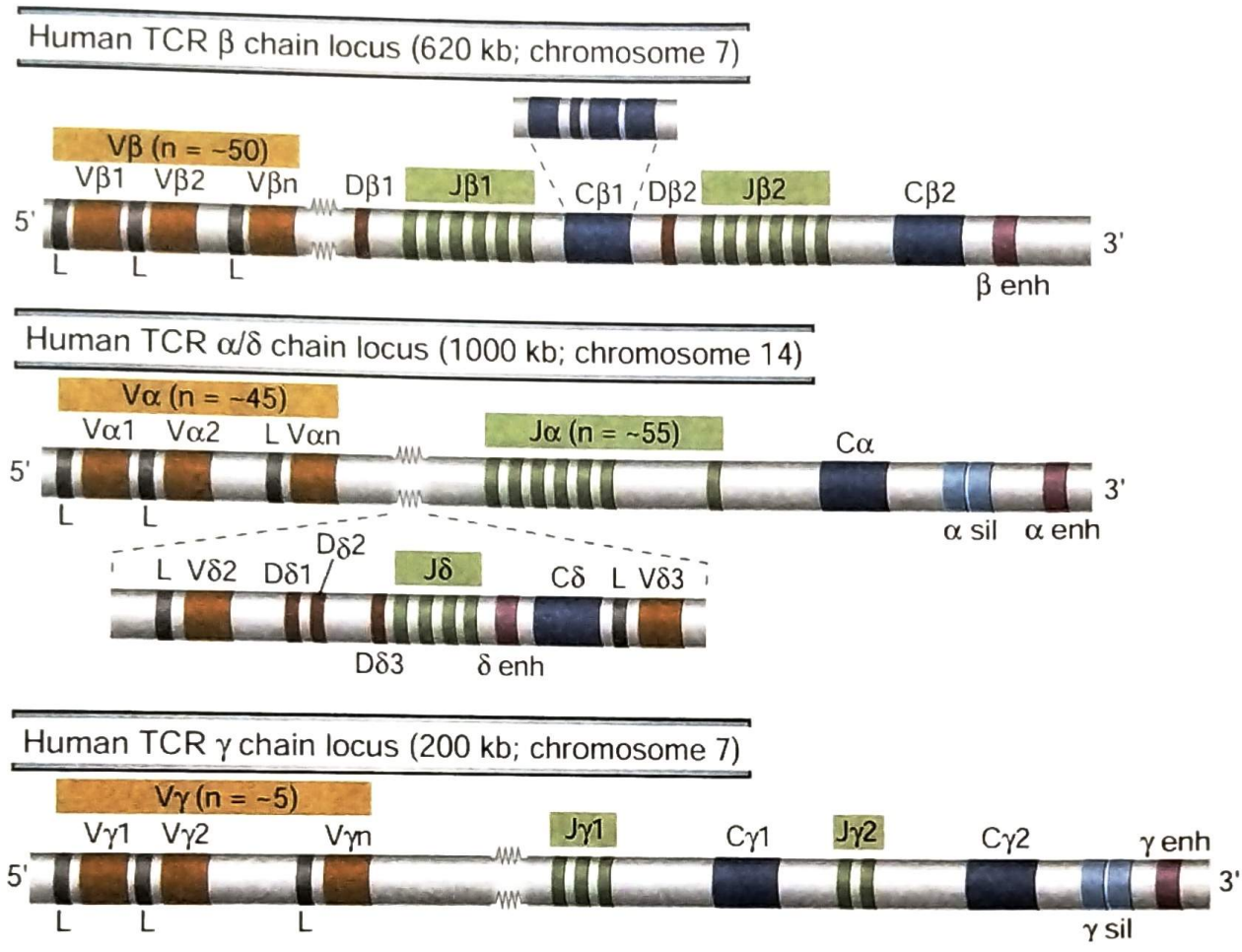
توالی‌های غیر کدکننده در لوکوس‌های Ig نقش مهمی در نوترکیبی و بیان ژن دارند. همان طور که بعداً خواهیم دید، توالی‌هایی که موجب نوترکیبی قطعات ژنی مختلف می‌گردند، در کنار هر قطعه کدکننده در ژن‌های Ig یافت می‌گردند. همچنین پروموترهای ژنی V و سایر اجزاء تنظیم کننده *cis*-acting نظیر نواحی کنترل لوکوس (locus control region)، افزاینده‌ها (enhancers)، و خاموش کننده‌ها (silencers) نیز وجود دارند که بروز ژن را در سطح نسخه‌برداری تنظیم می‌کنند.



شکل ۵-۸. دومین‌های پروتئین‌های ایمونوگلبولین (Ig) و پذیرنده سلول T (TCR). A. دومین‌های زنجیره‌های سبک و سنگین Ig، **B.** دومین‌های زنجیره‌های α و β TCR نشان داده شده است. ارتباط بین قطعات ژنی TCR و Ig و ساختمان دومین‌های زنجیره‌های پلی‌پپتیدی پذیرنده آنتی‌ژنی نشان داده شده است. نواحی متغیر (V) و ثابت (C) هر پلی‌پپتید توسط قطعات ژنی مختلف کد می‌شوند. محل پیوندهای دی‌سولفیدی (S-S) داخل زنجیره‌ای و بین زنجیره‌ای تقریبی است. مناطق بسیار متغیر (شاخص‌های مکمل) توسط خط‌چین نشان داده شده‌اند. در زنجیره μ Ig و زنجیره‌های α و β TCR، دومین‌های داخل غشایی (TM) و سیتوپلاسمی (CYT) توسط اگزون‌های جداگانه کد می‌شوند. C: انتهای کربوکسی؛ N: انتهای آمینی.

سازمان‌یابی لوکوس‌های ژنی پذیرنده سلول T

هر کدام از لوکوس‌های TCR ژرم‌لاین با یک روش بسیار مشابه با لوکوس‌های Ig که پیشتر شرح داده شد آرایش یافته‌اند، به طوری که یک دسته از چندین قطعهٔ ژن V در سمت ′۵ قرار دارد و به دنبال آن قطعات D (تنها در لوکوس‌های β و δ)، و متعاقب آن دسته‌ای از قطعات J جای گرفته‌اند و همهٔ اینها در بالادست ژن‌های ناحیهٔ C می‌باشند (شکل ۶-۸). در لوکوس β انسانی، حدود ۵۰ قطعهٔ ژنی V، ۲ قطعهٔ ژنی D و ۱۲ قطعهٔ ژنی J و در لوکوس α ۴۵ قطعهٔ V، و ۵۰ قطعهٔ J وجود دارد. لوکوس‌های x و δ به مراتب قطعات ژنی کمتری از α و β دارند در مجموع فقط ۷ ژن V دارند. در بالادست هر ژن TCR V یک اگزون وجود دارد که یک پپتید راهبر را کد می‌کند و بالادست هر اگزون راهبر یک پروموتر برای هر ژن V قرار دارد. در پروتئین‌های TCR β و δ دومن V به وسیله قطعات ژنی V، D و J و در پروتئین‌های TCR α و γ دومن V به وسیلهٔ قطعات ژنی V و J کد می‌شوند. در تمام این دومن‌های V، CDR1 و CDR2 توسط توالی‌های ژرم‌لاین درون قطعات ژن V کد می‌شوند. CDR3 هم در زنجیره TCRβ و هم در TCRγ به وسیلهٔ یک قطعه D و یک قطعه J و همچنین توالی‌های اتصالی غیرژرم‌لاین که مابین قطعات V، D و J اضافه می‌شوند، کد می‌شود. CDR3 در هر زنجیره α و γ توسط قطعات اتصالی غیرژرم‌لاین مابین قطعات V و J و به وسیلهٔ خود قطعه J به تنهایی کد می‌شود. دو ژن C در هر لوکوس TCRβ و TCRγ انسان وجود دارد. اما تنها یکی در هر کلون سلول T استفاده می‌شود، و هر کدام از این دو با قطعات J سمت ′5 خود ارتباط دارد. فقط یک ژن C در هر لوکوس α و δ وجود دارد. هر یک از ژن‌های نواحی C در TCR از چهار اگزون تشکیل شده‌اند که ناحیه C خارج سلولی، دومن Ig، ناحیهٔ کوتاه لولا، قطعه غشاءگذر و دم سیتوپلاسمی را کد می‌کنند.



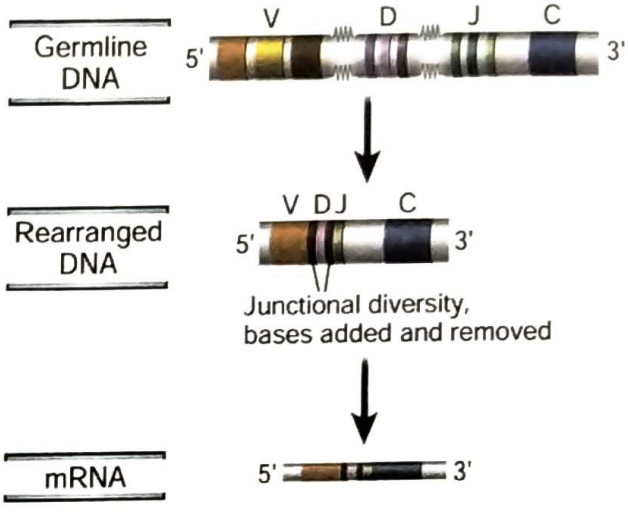
شکل ۶-۸. سازمان‌دهی لوکوس‌های ژن پذیرنده سلول T (TCR) ژرم‌لاین در انسان. لوکوس‌های زنجیره‌های β، α، γ و δ انسان نشان داده شده است. اگزون‌ها و اینترون‌ها در مقیاس مناسب رسم نشده‌اند و ژن‌های کاذب غیر عملکردی نشان داده نشده‌اند. هر ژن ثابت (C) به صورت یک قطعه منفرد نشان داده شده اما از چندین اگزون تشکیل یافته است، همانطور که در مورد $C\beta 8$ نشان داده شده است. قطعات ژنی شامل L، راهبر (معمولاً توالی سیگنال نامیده می‌شود)؛ V، متغیر ؛ D، تنوع؛ J، الحاقی؛ C، ثابت؛ enh، افزاینده؛ sil (خاموش‌کننده) (توالیهایی که نسخه‌برداری ژنی TCR را تنظیم می‌کنند) می‌باشند.

ارتباط قطعات ژنی TCR و بخش‌های مرتبط با پروتئین‌های TCR که توسط آنها کد می‌شوند، در شکل ۸-۵B نشان داده شده است.

نوترکیبی V(D)J

سازمان یابی ژرم‌لاین لوکوس‌های TCR و Ig در تمام انواع سلول‌های بدن مطابق با آنچه که در بالا شرح داده شد، می‌باشد. ژن‌های ژرم‌لاین نمی‌توانند به صورت mRNA نسخه‌برداری شوند که پروتئین‌های پذیرنده آنتی‌ژنی عملکردی را کد کنند. ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی کارا فقط در لنفوسیت‌های B و T در حال تکامل و پس از وقایع بازآرایی DNA ایجاد می‌شوند که این بازآرایی‌ها سبب می‌گردند تا قطعات ژنی V، D (در صورت وجود)، و J به صورت تصادفی انتخاب شوند و در کنار هم قرار گیرند.

روند نوترکیبی V(D)J در هر لوکوس Ig یا TCR؛ شامل بازآرایی یک قطعه ژن V، یک قطعه D (فقط در لوکوس زنجیره سنگین Ig و لوکوس زنجیره TCRβ و δ) و یک قطعه J در هر لنفوسیت برای تشکیل یک اگزون منفرد V(D)J می‌باشد که ناحیهٔ متغیر پروتئین پذیرندهٔ آنتی‌ژنی را کُد خواهد کرد (شکل ۷-۸). در زنجیره سبک Ig و لوکوس‌های γ و TCR α که فاقد قطعات D هستند یک فرآیند بازآرایی به صورت تصادفی یک قطعه ژن V را به یک



شکل ۷-۸ بررسی کلی نوترکیبی V(D)J. جهت سادگی فقط تعداد کمی از قطعات ژنی V، D و J نشان داده شده‌اند.

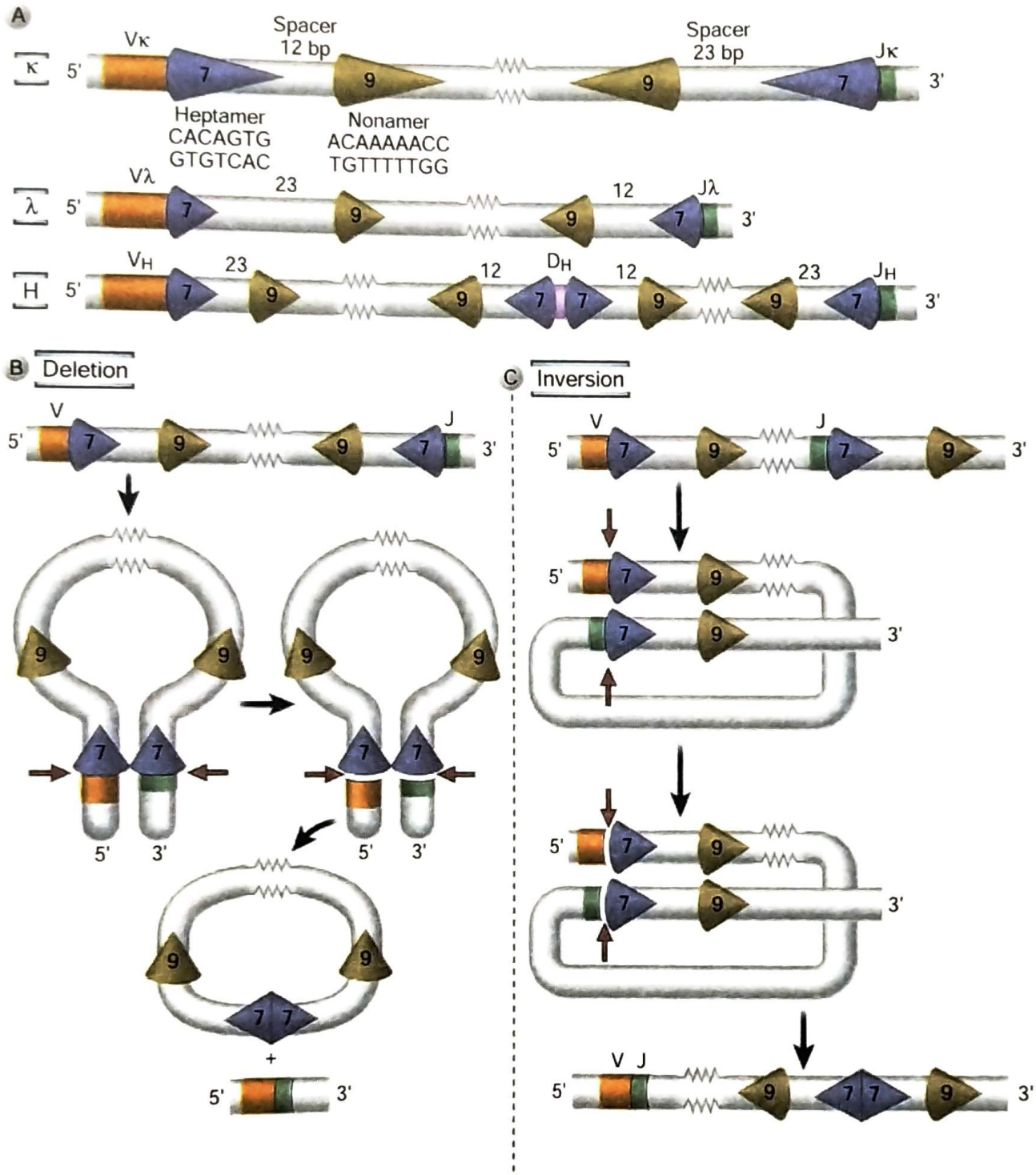
قطعهٔ J که این قطعه نیز به طور تصادفی انتخاب شده است، متصل می‌کند. لوکوس‌های IgH و δ و TCRβ که حاوی قطعات D هستند و در این لوکوس‌ها دو بازآرایی متوالی مورد نیاز می‌باشد، ابتدا اتصال D به J و سپس اتصال قطعهٔ V به قطعهٔ متصل شدهٔ DJ که هر قطعه به صورت تصادفی از گروه توارثی قطعات V، D یا J انتخاب می‌شوند. هر فرایند نوترکیبی شامل تعدادی مراحل است. در ابتدا، کروماتین در مناطق خاصی از کروموزوم باز می‌گردد تا قطعات ژنی پذیرندهٔ آنتی‌ژنی در دسترس آنزیم‌هایی قرار گیرند که نوترکیبی را میانجیگری می‌کنند. نوترکیبی، سبب کنار هم قرارگرفتن دو قطعه ژنی انتخاب شده که در فواصل کروموزومی طولانی از یکدیگر هستند، می‌شود. سپس شکستگی‌هایی در زنجیره DNA دو رشته‌ای در انتهای کدکنندهٔ هر دو قطعه ایجاد می‌شود، نوکلئوتیدهایی در انتهاهای شکستگی‌ها اضافه یا حذف می‌شوند و در نهایت انتهاهای پردازش شده به یکدیگر متصل می‌شوند تا ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی متنوع ایجاد شوند و این ژن‌ها به صورت مؤثر نسخه‌برداری می‌گردند. نواحی C در پایین‌دست اگزون V(D)J بازآرایی شده قرار دارند که توسط اینترون J-C ژرم‌لاین از آن جدا شده‌اند. این ژن بازآرایی شده به شکل یک نسخه RNA اولیه (هسته‌ای) نسخه‌برداری می‌شود. برش و پیوند RNA، اگزون راهبر، اگزون V(D)J و اگزون‌های ناحیه C را کنار یکدیگر می‌آورد و mRNA را شکل می‌دهد که می‌تواند ترجمه شود و باعث تولید یکی از زنجیره‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی گردد. استفاده از ترکیبات مختلف قطعات ژنی V، D و J و اضافه و حذف نوکلئوتیدها در محل‌های اتصال باعث تنوع زیاد پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌شود که بعداً با جزئیات بیشتر بحث می‌شود. همچنین، به دلیل اینکه ترکیب قطعات ژنی و اتصالات بین آنها در هر لنفوسیت B یا T در حال تکامل متفاوت است، هر سلول و اخلاف کلونال آنها یک پذیرنده آنتی‌ژنی متمایز را تولید می‌کنند.

سیگنال‌های شناسایی که نوترکیبی V(D)J را پیش می‌برند

پروتئین‌های بسیار اختصاصی لنفوسیتی که نوترکیبی V(D)J را واسطه‌گری می‌کنند توالی‌های DNA به نام توالی‌های سیگنال نوترکیبی (Recombination siqnal sequences) (RSS) را که در '3 هر قطعهٔ ژنی V، '5 هر قطعهٔ J و هر دو طرف هر قطعهٔ D قرار دارند را شناسایی می‌کنند *(شکل ۸A-۸)*.

توالی‌های سیگنال نوترکیبی، شامل ۷ نوکلئوتید بسیار حفاظت‌شده، به نام هپتامر (heptamer) معمولاً CACAGTG، که در کنار توالی کدکننده قرار دارند می‌باشند؛ به دنبال هپتامر، دقیقاً فاصله‌ای به اندازه ۱۲ یا ۲۳ نوکلئوتید محافظت نشده وجود دارد و پس از آن ۹ نوکلئوتید محافظت‌شده غنی از قطعات A-T به نام نونامر (nonamer) قرار گرفته‌اند. بنیان‌های اختصاصی در هپتامر و نونامر در اتصال آنزیم ریکامبیناز، که اتصالات را انجام می‌دهد و در قسمت بعدی شرح داده خواهد شد، شرکت دارند. فاصله گذارهای (spacers) ۱۲ و ۲۳ نوکلئوتیدی به ترتیب مطابق با یک یا دو پیچ از یک هلیکس DNA هستند و همان‌طور که در قسمت بعدی شرح داده می‌شود، این اطمینان را می‌دهند که دو RSS مجزا، هر کدام مجاور یک قطعه ژنی کدکننده متفاوت، برای نوترکیبی در نزدیک دیگری قرار بگیرد.

در طول نوترکیبی V(D)J برش در زنجیره‌های دورشته‌ای DNA بین هپتامر RSS و توالی‌های کدکنندهٔ V و D و J ایجاد می‌شود. برای نمونه در نوترکیبی V با J زنجیره سبک Ig، برش‌ها در سمت '۳ یک قطعه V و '۵ یک قطعه J صورت می‌گیرد. DNA بینابینی که شامل انتهاهای سیگنال



شکل ۸-۸. نوترکیبی V(D)J. توالی‌های DNA و مکانیسم‌های درگیر در نوترکیبی لوکوس‌های ژنی Ig رسم شده است. توالی‌ها و مکانیسم‌های مشابهی در نوترکیبی لوکوس‌های TCR به کار گرفته می‌شوند. **A.** توالی‌های هپتامر (7bp) و نونامر (9bp) حفاظت‌شده که توسط فاصله‌گذارهای ۱۲ یا ۲۳ نوکلئوتیدی از هم جدا می‌شوند، در مجاورت قطعات V و J (برای لوکوس‌های κ و λ) یا قطعات V، D و J (در لوکوس زنجیره سنگین) قرار می‌گیرند. ریکامبیناز V(D)J توالی‌های سیگنال نوترکیبی را شناسایی کرده و اگزون‌ها را در کنار هم قرار می‌دهد. **B,C.** نوترکیبی اگزون‌های V و J ممکن است از طریق حذف DNA (deletion) بینابینی و اتصال قطعات V و J روی دهد **(B)**، در صورتی که RSS در سمت ′۳ یک قطعهٔ J باشد، از طریق وارونه شدن DNA و اتصال قطعات ژنی مجاور هم صورت گیرد **(C)**. پیکان‌های قرمز نشان‌دهندهٔ محل‌هایی هستند که توالیهای ژرم‌لاین پیش از اتصال به سایر قطعات ژنی Ig یا TCR شکسته می‌شوند.

دهنده (انتهاهای حاوی هپتامر و بقیه RSS) است به شکل یک حلقه حذف می‌شود و انتهاهای کدکننده V و J به هم متصل می‌شوند (شکل ۸B-۸). در برخی از قطعات ژنی V، به ویژه در لوکوس Igκ، توالی‌های سیگنال نوترکیبی (RSS) سمت ′۳ Vκ و سمت ′۳Jκ قرار دارند و بدین ترتیب روبروی هم نمی‌باشند. در این گونه موارد، DNA بینابینی وارونه می‌شود و قطعات V و J به طور صحیح در یک خط قرار می‌گیرند و RSSهای متصل شده حذف نمی‌شوند بلکه در کروموزوم باقی می‌مانند (شکل ۸C-۸). اکثر بازآرایی‌های ژنی TCR و Ig توسط مکانیسم حذف صورت می‌گیرد، اما وارونگی (inversion) پایه و اساس حدوداً ۵۰ درصد از بازآرایی‌های لوکوس Ig κ می‌باشد. نوترکیبی دو قطعه، تنها در صورتی اتفاق می‌افتد که یکی از آنها فاصله‌گذار ۱۲ نوکلئوتیدی و دیگری فاصله‌گذار ۲۳ نوکلئوتیدی را داشته باشد که قانون ۱۲/۲۳ نامیده می‌شود. بنابراین محل RSSهای اطراف تضمین می‌کند که قطعات ژنی مناسب دچار نوترکیبی گردند. برای نمونه، در لوکوس زنجیره سنگین Ig، RSSهای اطراف هر دو قطعه V و J فاصله‌گذار ۲۳ نوکلئوتیدی (دوپیچ از هلیکس DNA) را دارند و بنابراین به طور مستقیم به هم متصل نمی‌شوند؛ و در ابتدا نوترکیبی D با J مورد نیاز است تا به دنبال آن نوترکیبی V با DJ صورت پذیرد و این امر امکان‌پذیر است زیرا قطعات D در هر دو سمت خود فاصله گذارهای ۱۲ نوکلئوتیدی دارند و می‌توانند سبب اتصال D-J و سپس V-DJ شوند. در ضمن، این توالی‌های سیگنال نوترکیبی بیان شده در اینجا منحصر به ژن‌های Ig و TCR هستند. بنابراین نوترکیبی V(D)J تنها مربوط به ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی می‌شود و نه سایر ژن‌ها.

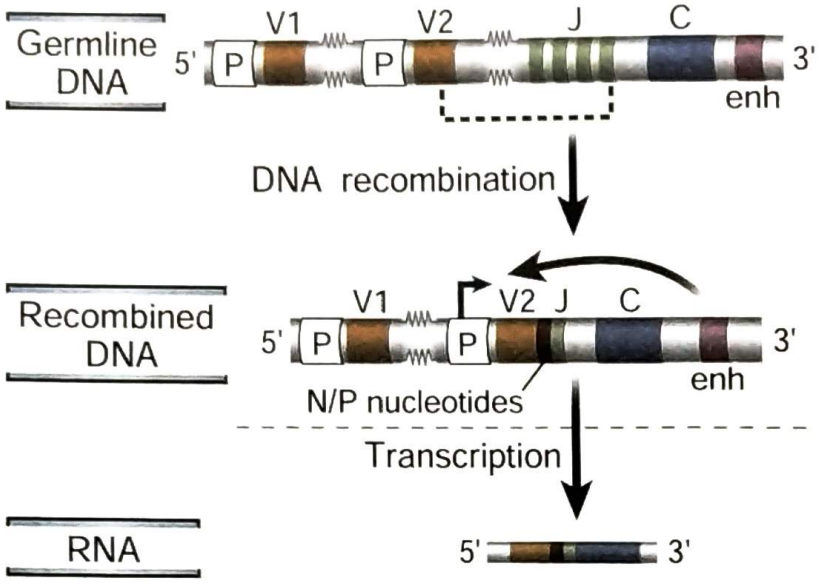
یکی از پیامدهای نوترکیبی V(D)J آن است که این فرایند پروموترهای واقع در کنارهٔ ′۵ ژن‌های V را به مجاورت افزاینده‌های (enhancers) پایین دست واقع در اینترون‌های بین قطعات J و C و همچنین ′۳ ژنهای ناحیه C می‌آورد (شکل ۹-۸). این افزاینده‌ها، فعالیت نسخه‌برداری پروموترهای ژن V را به حداکثر می‌رسانند و در نتیجه نقش مهمی در افزایش نسخه‌برداری ژنهای V بازآرایی شده در لنفوسیتها ایفاء می‌کنند. چون ژن‌های Ig و TCR جایگاه‌هایی برای چندین حادثه نوترکیبی DNA در سلول‌های B و T هستند و به دلیل این که این جایگاه‌ها بعد از نوترکیبی از لحاظ نسخه‌برداری فعال می‌شوند، ژن‌های سایر لوکوس‌ها می‌توانند به صورت غیرطبیعی با این لوکوس‌ها جابجا شده و در نتیجه به طور غیرمعمول نسخه‌برداری می‌گردند. در تومورهای لنفوسیت‌های T و B، انکوژن‌ها اغلب در لوکوس ژن Ig یا TCR قرار می‌گیرند. این جابجایی‌های کروموزومی اغلب همراه با نسخه‌برداری افزایش یافته انکوژن‌ها هستند و مکانیسم اصلی در ایجاد تومورهای لنفاوی می‌باشند.

مکانیسم نوترکیبی V(D)J

بازآرایی ژن‌های Ig و TCR نوع ویژه‌ای از وقایع نوترکیبی غیرهمولوگ DNA است که از طریق فعالیت‌های هماهنگ چندین آنزیم میانجیگری می‌شود.

برخی از این آنزیم‌ها تنها در لنفوسیت‌های در حال تکامل وجود دارند و بقیه آنزیم‌های رایجی هستند که در ترمیم شکستگی‌های DNA دورشته‌ای (Double strand break repair) (DSBR) دخالت می‌کنند. گرچه مکانیسم نوترکیبی V(D)J به خوبی درک شده و در اینجا بحث خواهد شد، ولی اینکه چگونه لوکوس‌های اختصاصی در دسترس سیستم درگیر در نوترکیبی قرار می‌گیرند مشخص نیست. ممکن است در دسترس قرارگرفتن لوکوس‌های Ig و TCR برای آنزیم‌های دخیل در نوترکیبی در سلول‌های B و T، توسط چندین مکانیسم صورت گیرد از جمله تغییرات اپی‌ژنتیکی در ساختار کروماتین و فعالیت نسخه‌برداری پایه (Basal) در لوکوس‌های ژنی. دو مرحله در فرآیند قابل دسترس شدن نقش دارند. در ابتدا، فقط RSSهایی که در یوکروماتین باز در یک نوع سلول ویژه قرار دارند در مجاورت آنزیم‌های نوترکیبی قرار خواهند گرفت. برای مثال لوکوس‌های IgH، Igκ و Igλ در سلول B در معرض قرار می‌گیرند اما در یک سلول T در حال تکامل در دسترس نیستند. دوم اینکه، درون این یوکروماتین باز، قطعات ژنی که متحمل نوترکیبی قرار می‌گیرند، نشانه‌های هیستونی اضافی را مانند هایپرمتیلاسیون لیزین ۴ روی هیستون ۳ (H3K4) کسب می‌کنند. همان‌طور که پیش از این بحث شد، این تغییرات به طور ویژه فراخوانی آنزیم‌ها را تسهیل می‌کنند.

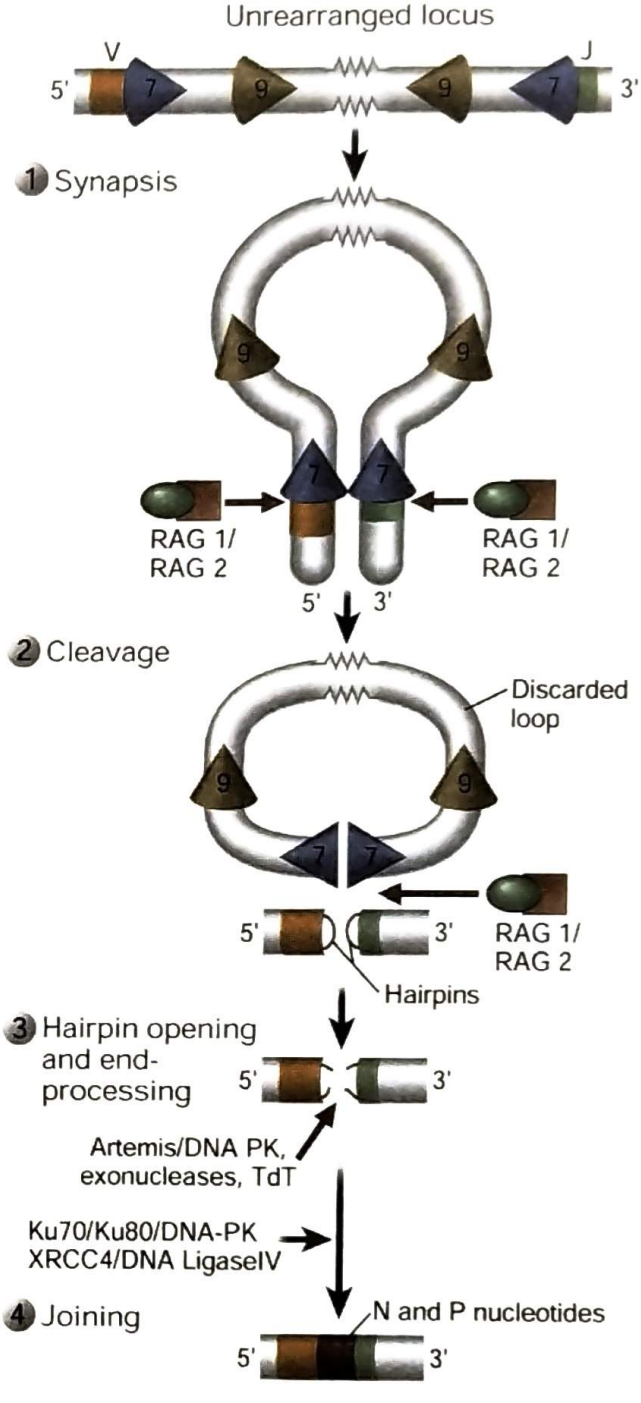
فرایند نوترکیبی V(D)J را می‌توان به چهار رویداد مجزا که به ترتیب در دنبال یکدیگر اتفاق می‌افتند تقسیم کرد (شکل ۱۰-۸):



شکل ۹-۸. تنظیم نسخه‌برداری ژنهای ایمونوگلبولین. بر اثر نوترکیبی V-D-J، توالیهای پروموتر (با P نشان داده شده‌اند)، غیرفعال را در مجاورت افزاینده (enh) قرار می‌گیرند. افزاینده، نسخه‌برداری از ژن V بازآرایی شده را افزایش می‌دهد (V2 که پروموتر فعال آن با پیکان آبی توپر نشان داده شده است). بسیاری از ژن‌های پذیرنده‌ها یک افزاینده در اینترون J-C و یکی دیگر در ′۳ ناحیه C دارند. تنها افزاینده ′۳ در اینجا نشان داده شده است.

۱. ***سیناپس (synapsis)***: به فرآیندی گفته می‌شود که از طریق آن دو قطعه کدکننده انتخابی دور از هم و RSSهای مجاور آنها که نشانه‌های هیستونی اختصاصی را کسب کرده‌اند از طریق تشکیل حلقه کروموزومی کنار یکدیگر قرار می‌گیرند و برای شکستن، پردازش و اتصال بعدی در مکان مناسب قرار می‌گیرند.

۲. ***شکستن (cleavage)***: یک آنزیم اختصاصی لنفوسیت به نام ریکامبیناز V(D)J شکستگی‌هایی در دو زنجیره در محل اتصالات قطعات کدکننده RSS ایجاد می‌کند. ریکامبیناز V(D)J از دو پروتئین مختلف به نام‌های RAG1 و RAG2 تشکیل شده است. این پروتئین‌ها به ترتیب به وسیله ژن‌های اختصاصی لنفاوی به نام **ژن فعال‌کننده نوترکیبی ۱ (recombination-activating gene 1)** و **ژن فعال‌کننده نوترکیبی ۲ (recombination-activating gene 2)** (*RAG-2* و *RAG-1*) کد می‌شوند. این کمپلکس RAG1/RAG2 برای نوترکیبی V(D)J مورد نیاز می‌باشد، اما فقط RAG1 دارای فعالیت کاتالیتیک می‌باشد. پروتئین RAG2 به نواحی هایپرمتیله H3K4 در کروماتین متصل می‌شود و با RAG1 همراه شده و آن را فعال می‌کند. پروتئین RAG1، به صورتی مشابه با اندونوکلئازهای محدودکننده باکتریایی (bacterial restriction endonucleases)، توالی DNA را در محل اتصال بین هپتامر و قطعه کدکننده شناسایی می‌کند، اما تنها هنگامی از نظر آنزیمی فعال است که با پروتئین RAG2 به صورت کمپلکس باشد. سپس RAG1، یک شکاف (بر روی یک زنجیره DNA) بین انتهای کدکننده و هپتامر ایجاد می‌کند. سپس انتهای کدکننده ′۳OH آزاد شده به پیوند فسفودی‌استر زنجیره دیگر DNA حمله می‌کند و یک سنجاق سری کووالان (covalent hairpin) تشکیل می‌دهد. انتهای سیگنال‌دهنده (شامل هپتامر و بقیه RSS) سنجاق سری تشکیل نمی‌دهد و به صورت یک انتهای DNA دورشته‌ای بلانت (blunt) که دچار فرایند دیگری نمی‌شود، ایجاد می‌گردد. این شکستگی دوزنجیره‌ای موجب می‌شود یک سنجاق سر بسته از یک قطعه کدکننده که در نزدیک سنجاق سر بسته یک انتهای کدکننده دیگر قرار گیرد و دو انتهای سیگنال بلانت که مجاور یکدیگر قرار می‌گیرند،

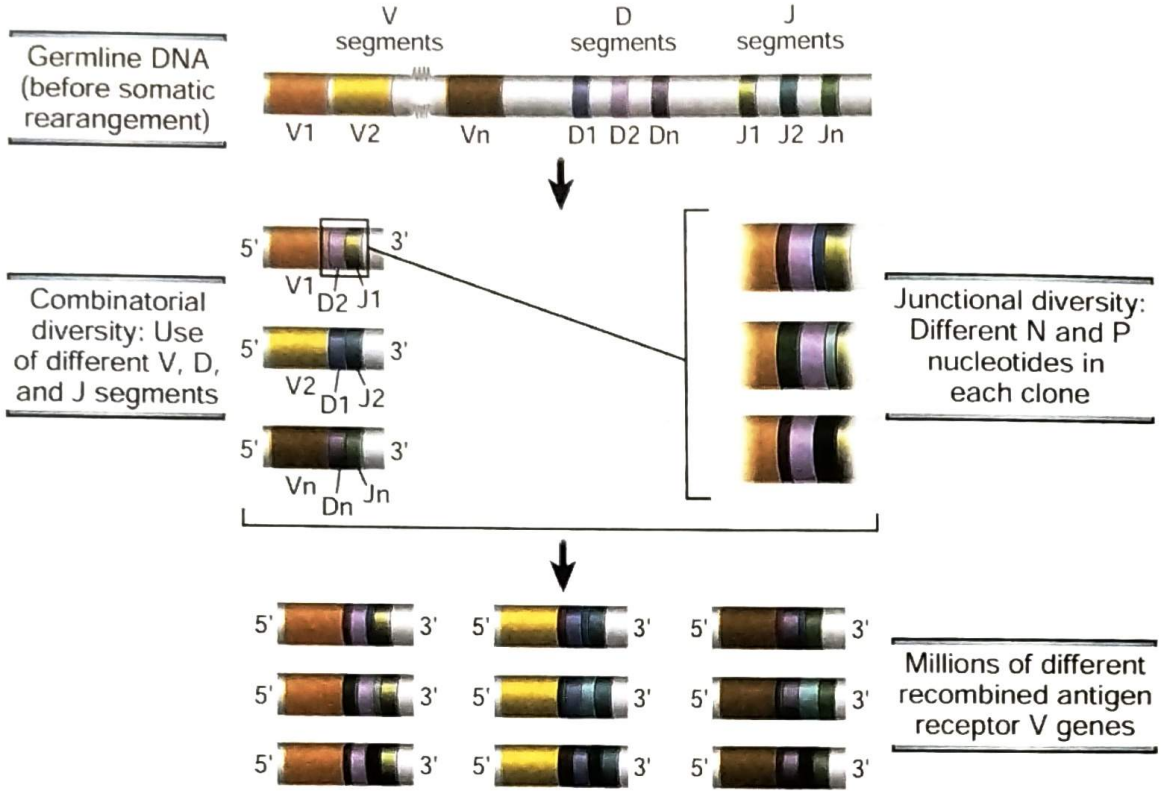


شکل ۱۰-۸ توالی حوادث در حین نوترکیبی V(D)J. سیناپس و برش DNA در محدوده قطعه هپتامر/ کدکننده توسط Rag-1 و Rag-2 ایجاد می‌گردد. سنجاق سر انتهای کدکننده توسط اندونوکلئازهای آرتمیس (ARTEMIS endonucleases) باز می‌گردند و انتهاهای شکسته شده توسط دستگاه‌های اتصال انتهایی غیرهمولوگ حاضر در همهٔ سلول‌ها ترمیم می‌شوند. توجه شود که دو رشتهٔ DNA در سنجاق سرها ـ و نه در سایر تصاویر شماتیک ژن‌ها ـ نشان داده شده است.

تشکیل شوند. RAG1 و RAG2 علاوه بر ایجاد شکستگی‌های دو زنجیره‌ای، انتهاهای سنجاق سری و انتهاهای بلانت را قبل از اینکه تغییرات انتهاهای کدکننده و فرایند اتصال شروع شود کنار هم نگه می‌دارد. ژن‌های *RAG* فقط در سلول‌های B و T در حال تکامل بیان می‌شوند. پروتئین‌های RAG عمدتاً در مراحل G_0 و G_1 چرخه سلولی تولید می‌شوند و در سلول‌های در حال تکثیر غیرفعالند. اعتقاد بر این است که محدودکردن برش DNA و نوترکیبی به مراحل G0 و G1 خطر تولید برش‌های نابجای DNA را در حین کپی‌برداری (replication) و یا میتوز به حداقل می‌رساند. در موش‌هایی که ژن‌های RAG1 و RAG4 فاقد عملکرد هستند (موش‌های Knockout ژن Rag)، لنفوسیت‌های B یا T تکامل نمی‌یابند، همچنین موتاسیون در RAG1 یا RAG2 یک علت بیماری نقص ایمنی مختلط شدید (SCID) می‌باشد که مبتلایان فاقد لنفوسیت‌های B و T می‌باشند (فصل ۲).

۳. **بازشدن سنجاق سری و پردازش نهایی:** پس از تشکیل شکستگی‌های دو زنجیره‌ای، سنجاق سرها باید در محل اتصالات کدکننده باز شوند، نوکلئوتیدهایی احتمالاً به انتهاهای کدکننده اضافه یا حذف می‌شوند تا تنوع بیشتری را موجب گردد. **آرتمیس (ARTEMIS)** یک اندونوکلئاز است که سنجاق سرها را در انتهاهای کدکننده باز می‌کند. در غیاب آرتمیس، سنجاق سرها باز نشده و سلول‌های B و T بالغ نمی‌توانند ایجاد شوند. موتاسیون‌های ایجاد شده در ARTEMIS همانند بیماران با موتاسیون‌های RAGI و RAG2 از علل نادر ایجاد کننده SCID هستند (فصل ۲۱ را ببینید). یک آنزیم اختصاصی لنفوئیدی به نام **TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase)** نوکلئوتیدهایی را به انتهاهای شکسته شده DNA اضافه می‌کند که بعداً تحت عنوان تنوع اتصالی بحث خواهد شد.

۴. **اتصال (joining):** انتهاهای کدکننده شکسته شده به همراه انتهاهای سیگنال دهنده (انتهاهایی که در توالی‌های RSS غیرکدکننده خاتمه می‌یابند) کنار یکدیگر قرار می‌گیرند و توسط فرایند ترمیم



شکل ۱۱-۸ تنوع ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژن. دو مکانیسمی که منجر به تنوع پذیرنده‌های آنتی‌ژن می‌گردد شامل ترکیب قطعات ژنی مختلف V، D و J و اضافه‌شدن یا حذف نوکلئوتیدها در اتصالات، در شکل نشان داده شده است. اگرچه جهت تأکید بر مشارکت متفاوت تنوع ترکیبی و اتصالی، ترکیب‌های مختلف V-D-J و اضافه‌شدن نوکلئوتیدهای N/P به صورت جداگانه نشان داده شده است، هر دو فرآیند در زمان یکسانی در طول بازآرایی قطعات ژنی اتفاق می‌افتد. حذف نوکلئوتیدها که به صورت همزمان اتفاق می‌افتد و در تنوع اتصالی بیشتر شرکت دارد، نشان داده نشده است. این شکل ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژن مجزای کمی را نشان می‌دهد که توسط این مکانیسم‌ها تولید شده‌اند، اگرچه تنوع کلی بسیار زیاد است (جدول ۱-۸را ببینید).

شکستگی‌های دو زنجیره که در تمام سلول‌ها یافت می‌شود و به نام اتصال انتهایی غیرهومولوگ (nonhomologous end joining) نامیده می‌شود، به یکدیگر متصل می‌شوند. تعدادی از پروتئین‌های ubiquitous در اتصال انتهایی غیرهمولوگ شرکت می‌کنند. Ku70 و Ku80 پروتئین‌های متصل شونده به انتهای DNA هستند که به شکستگی‌ها متصل می‌شوند و زیرواحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA (DNA-dependent protein kinase [DNA-PK]) که یک آنزیم ترمیم DNA دورشته‌ای است را فراخوانی می‌کنند. موتاسیون‌های مؤثر بر DNA-PK منجر به نقص در تولید لنفوسیت‌های B و T بالغ می‌شود که باعث SCID در موش‌ها و انسان‌ها می‌گردد (فصل ۲۱ را ببینید). DNA-PK ARTEMIS (آرتمیس) را نیز فسفوریله و فعال می‌کند و همانطور که قبلاً گفته شد در پردازش انتهاها نقش دارد. اتصال انتهاهای شکسته و پردازش شده توسط DNA لیگاز IV و XRCC4 انجام می‌شود، XRCC4، غیرکاتالیتیک بوده اما زیرواحد ضروری برای لیگاز است.

ایجاد تنوع در سلول‌های B و T

تنوع گنجینهٔ سلول B و T به وسیلهٔ ترکیب اتفاقی قطعات ژنی ژرم‌لاین که به همدیگر متصل می‌شوند، و همچنین به وسیله اضافه شدن یا حذف توالی‌هایی در محل اتصال بین این قطعات ایجاد می‌شود. مکانیسم‌های ژنتیکی متعددی در ایجاد این تنوع شرکت دارند (شکل ۱۱-۸

جدول ۱-۸. دخالت مکانیسم‌های مختلف در ایجاد تنوع در ژن‌های ایمونوگلبولین و TCR

مکانیسم	ایمونوگلبولین			TCR$\alpha\beta$		TCR$\gamma\delta$	
	زنجیرهٔ سنگین	κ	λ	α	β	γ	δ
قطعات متغیر (V)	۴۵	۳۵	۳۰	۴۵	۵۰	۵	۲
قطعات تنوع (D)	۲۳	۰	۰	۰	۲	۰	۳
قطعات D که در هر سه چارچوب خوانده می‌شوند	نادر	–		–	اغلب	–	اغلب
تنوع ناحیهٔ N	V-D و D-J	وجودندارد		V-J	D-J, V-D	V-J	V-D1, V-D1-D2, D1-J
قطعات الحاقی (J)	۶	۵	۴	۵۵	۱۲	۵	۴
میزان کل گنجینه حاصل از تنوع اتصالی	$\sim 10^{11}$		–	$\sim 10^{16}$		$\sim 10^{18}$	

تعداد بالقوه پذیرنده‌های آنتی‌ژنی که بر اثر تنوع اتصالی حاصل می‌شوند، بسیار بیشتر از تعدادی است که تنها بر اثر ترکیب قطعات ژنی V، D و J به‌وجود می‌آیند. اشکال محاسبه شده برای مقدار عددی گنجینه لنفوسیتی باید به صورت تقریبی در نظر گرفته شود. محاسبات برای گنجینه Ig برای پدیده هایپرموتاسیون سوماتیک محاسبه نشده است، که در فصل ۱۲ بحث خواهد شد.

و جدول ۱-۸ را ببینید).

- ***تنوع ترکیبی (Combinatorial diversity). ترکیب‌های مختلف قطعات ژنی به وسیله نوترکیبی V(D)J، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با جایگاه‌های متفاوت متصل شونده به آنتی‌ژن را کد می‌کنند.*** حداکثر تعداد ترکیبات ممکن این قطعات ژنی محصول تعداد قطعات ژنی V، J و (در صورت وجود) D در هر لوکوس پذیرندهٔ آنتی‌ژنی است. بنابراین، میزان تنوع ترکیبی ایجادشده در هر لوکوس نمایانگر تعداد قطعات ژنی V، J و D ژرم‌لاین آن لوکوس است. پس از سنتز پروتئین‌های پذیرنده آنتی‌ژنی، تنوع ترکیبی از طریق کنار هم قرارگرفتن تصادفی دو ناحیهٔ V تولیدشده مختلف (یعنی V_H و V_L در مولکول‌های Ig و $V\alpha$ و $V\beta$ در مولکول‌های TCR)، افزایش بیشتری پیدا می‌کند. بنابراین، از لحاظ تئوری تنوع ترکیبی کل، حاصل تنوع ترکیبی هر دو زنجیره متصل به هم می‌باشد. میزان واقعی تنوع ترکیبی در گنجینه‌های Ig و TCR عرضه‌شده در هر فرد تقریباً کمتر از میزان حداکثر تئوری آن است. زیرا تمام ترکیب‌های قطعات ژنی به طور مساوی اتفاق نمی‌افتند و تمام جفت‌های زنجیره‌های سبک و سنگین Ig یا زنجیره‌های α و TCR β ممکن است پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کارا ایجاد نکنند. نکتهٔ مهم آن است که با وجود اینکه تعداد قطعات V، J و D در هر لوکوس محدود است (به جدول ۱-۸ نگاه کنید) ولی حداکثر تعداد ترکیبات احتمالی ۱ تا ۳ میلیون عدد (حد بالای تنوع ترکیبی) می‌باشد. این تعداد بسیار کمتر از تنوع واقعی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌های بالغ است.
- ***تنوع اتصالی. بیشترین سهم تنوع در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی به وسیله اضافه‌شدن یا حذف نوکلئوتیدها بین قطعات V و D، D و J، یا V و J در موقع اتصال آنها به هم، به وجود می‌آید.*** یکی از راههای ایجاد این تنوع این است که اندونوکلئازها، سبب برداشت نوکلئوتیدها از توالی ژرم لاین در انتهاهای قطعات ژنی در حال نوترکیبی شوند. علاوه بر این، ممکن است توالی‌های جدید نوکلئوتیدی که در ژرم لاین وجود ندارند، در محل اتصال اضافه شوند (شکل ۱۲-۸). همانطور که قبلاً گفته شد قطعات کدکننده (نظیر قطعات ژنی V و J) که به وسیله RAG1 شکسته می‌شوند، حلقه‌های سنجاق سری تشکیل می‌دهند.

هر حلقه سنجاق سری DNA به طور نامتقارن توسط آنزیم آرتمیس برش می‌خورد (شکست یک رشتهٔ DNA) به طوری که حلقه سنجاق سری باز شده و یکی از رشته‌های DNA از رشته مکمل خود طولانی‌تر است.

قبل از اینکه دو قطعه به یکدیگر متصل شوند، باید اندازهٔ رشته کوتاهتر توسط نوکلئوتیدهای مکمل رشتهٔ طولانی‌تر، افزایش یابد. بنابراین رشتهٔ طولانی‌تر به عنوان الگویی برای اضافه کردن قطعات کوتاه نوکلئوتیدهایی به نام نوکلئوتیدهای P (P nucleotides) به کار گرفته می‌شود و این فرایند باعث بوجود آمدن توالیهای جدید در محل اتصالات V-D-J می‌گردد. مکانیسم دیگر تنوع در اتصال، اضافه‌شدن اتفاقی تا حدود ۲۰ نوکلئوتید کدشدهٔ بدون الگو است که به نام نوکلئوتیدهای N (N-nucleotides) خوانده می‌شود (شکل ۱۲-۸ را ببینید). گوناگونی ناحیهٔ N (N region diversification) در زنجیره‌های سنگین Ig و زنجیره‌های γ و β TCR نسبت به زنجیره‌های κ یا Ig λ بیشتر اتفاق می‌افتد. این اضافه‌شدن نوکلئوتیدهای جدید با واسطه آنزیم TdT انجام می‌شود. در موش‌هایی که از طریق knockout gene در TdT دچار نقص می‌شوند، تنوع گنجینه‌های سلول T و B اساساً کمتر از میزان آن در موش‌های طبیعی است. اضافه‌شدن نوکلئوتیدهای N و نوکلئوتیدهای P در نواحی بازآرایی منجر به نوترکیبی‌های خارج از چارچوب خواهد شد که از لحاظ تئوری در دو تا از هر سه رویداد اتصال، کدون‌های پایانی را به وجود خواهد آورد. در صورتی که تعداد کل بازهای اضافه شده مضربی از سه نباشد، این ژن‌ها نمی‌توانند پروتئین‌های عملکردی تولید کنند، چنین بی‌حاصلی بهایی است که برای ایجاد تنوع پرداخته می‌شود.

در مولکول‌های آنتی‌بادی و TCR به دلیل تنوع اتصالی، بالاترین میزان تغییرات در محل اتصال نواحی V و C که سازنده سومین ناحیهٔ بسیار متغیر یا CDR3 هستند، ایجاد می‌شود (شکل ۵-۸). در واقع، به دلیل تنوع اتصالی، تعداد توالی‌های اسید آمینه‌ای متفاوتی که در نواحی CDR3 مولکول‌های Ig و TCR دیده می‌شود بسیار بیشتر از تعدادی است که می‌توانند توسط قطعات ژنی ژرم لاین کد شوند. همان‌طور که انتظار می‌رود، نواحی CDR3 مولکول‌های TCR و Ig مهم‌ترین قسمت‌های این مولکول‌های برای تعیین ویژگی اتصال به آنتی‌ژن هستند (به فصول ۵ و ۷ نگاه کنید).

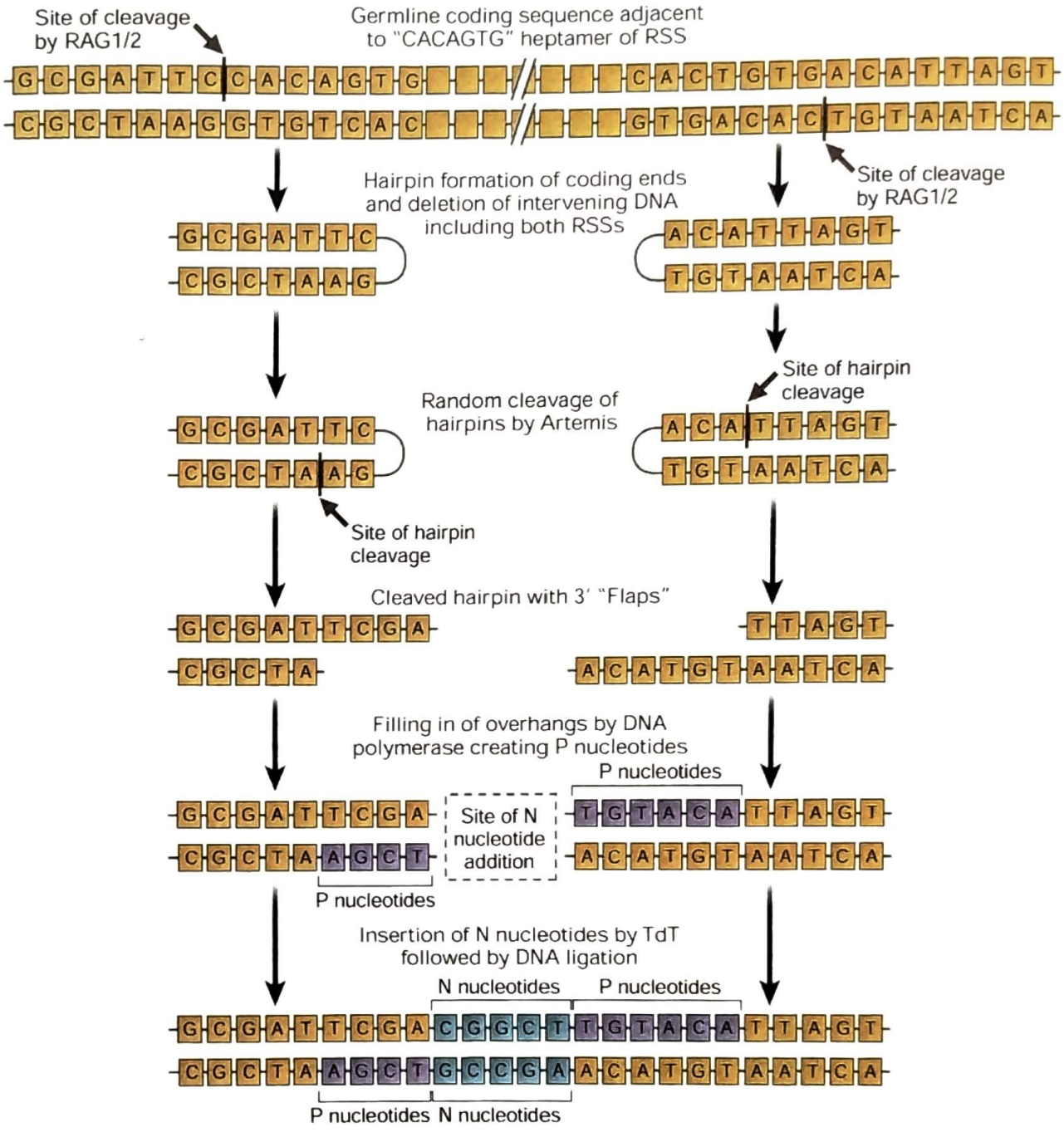
اگرچه تعداد پروتئین‌های Ig و TCR که می‌توانند تولید شوند، از نظر تئوری بسیار زیاد است (به جدول ۱-۸ نگاه کنید) ولی تعداد واقعی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی بیان شده روی سلول‌های B و T در هر فرد، در هر زمانی تقریباً 10^7 یا 10^8 می‌باشد. این امر تا حد زیادی نشان‌دهنده تعداد محدودی از لنفوسیت‌ها است که فرد در هر زمان می‌تواند از آن استفاده کند.

تعدادی از کاربردهای بالینی دانش ما در زمینه تنوع اتصالی می‌باشد. یکی از آنها تعیین کلون تومورهای لنفاوی است که از سلول‌های B یا T منشاء می‌گیرند. این تست آزمایشگاهی برای شناسایی تومورهای مونوکلونال لنفوسیتی و افتراق تومورها از تکثیر پلی‌کلونال استفاده می‌شود. از آنجا که هر کلون لنفوسیتی، ناحیه CDR3 پذیرنده آنتی‌ژنی منحصر به فردی را بروز می‌دهد، توالی نوکلئوتیدها در جایگاه نوترکیبی V(D)J به عنوان یک نشانهٔ اختصاصی برای هر کلون محسوب می‌شود. بنابراین با تعیین توالی نواحی اتصالی ژن‌های Ig یا TCR در تکثیر سلول‌های B یا T متفاوت می‌توان تعیین کرد که آیا این ضایعات از یک کلون منفرد است (تومور) یا از کلون‌های متفاوت مستقل است (نشان‌دهندهٔ تکثیر غیر توموری لنفوسیت‌ها). از روش مشابهی نیز میتوان برای مشخص‌کردن تعداد کمی از سلول‌های توموری در خون یا بافت استفاده کرد. کاربردهای دیگر شامل تجزیه و تحلیل توالی‌های CDR3 سلول‌های T و B در بیماری‌های عفونی و خودایمن و لنفوسیت‌های ارتشاح یافته در سرطان‌ها جهت تعیین گسترش برخی کلون‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی است (گرچه این روش نشان نمی‌دهد که کلون‌ها چه آنتی‌ژن‌هایی را تشخیص می‌دهند).

با این مقدمه ما ابتدا بحث تکامل لنفوسیت‌های B و سپس بلوغ سلول‌های T را آغاز می‌کنیم.

تکامل لنفوسیت B

مراحل بلوغ لنفوسیت‌های B، بازآرایی و بروز ژن‌های Ig با ترتیب دقیق، انتخاب و تکثیر سلول‌های B در حال تکامل در مرحله کنترل پیش‌پذیرنده آنتی‌ژنی و نیز انتخاب گنجینه سلول B بالغ می‌باشند. پیش از تولد،



شکل ۱۲-۸. تنوع در اتصال. در جریان اتصال قطعات ژنی مختلف، حذف یا اضافه‌شدن نوکلئوتیدها می‌تواند به تولید نوکلئوتیدها و توالی‌های اسید آمینه‌ای جدید در محل اتصال بیانجامد. نوکلئوتیدها (توالی‌های P) می‌توانند به سنجاق سرهای شکسته شده به صورت نامتقارن به صورت دارای الگو متصل شوند. سایر نوکلئوتیدها (نواحی N) احتمالاً به محل‌های اتصال VD، VJ و یا DJ به صورت بدون الگو توسط آنزیم TdT اضافه می‌شوند. این اضافه‌شدن‌ها توالی‌های جدیدی را که در ژرم‌لاین وجود ندارند، ایجاد می‌کنند. RSS: Recombination signal sequences

لنفوسیت‌های B از پیش‌سازهای متعهد در کبد جنین تکامل می‌یابند، پس از تولد، سلول‌های B در مغز استخوان ساخته می‌شوند. اکثر لنفوسیت‌های B از پیش‌تازهای مغز استخوان بالغین منشأ می‌گیرند که در ابتدا Ig را بارز نمی‌کنند. این پیش‌سازها به سلول‌های B نابالغ (Immature) که مولکول‌های IgM متصل به غشاء را بارز می‌کنند، تکامل می‌یابند، و سپس مغز استخوان را ترک می‌کنند تا بلوغ بعدی خود را عمدتاً در طحال طی کنند. در انسان سلول‌های

بارزکننده IgM که از مغز استخوان به سمت خون محیطی خارج می‌شوند سلول‌های B ترانزیشنال (**Transitional B cells**) نامیده می‌شوند، و این سلول‌ها در سه مرحله قابل تشخیص در طی بلوغ وجود دارند. در مراحل نهایی سلول B ترانزیشنال، سلول‌های خودواکنش‌گر غیرفعال می‌شوند یا در طحال و سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه حذف می‌شوند (فصل ۱۵ را ببینید). سلول‌های B زنده مانده سرانجام به سلول‌های B فولیکولار بالغ می‌شوند که IgM و IgD را بر سطح سلول بارز می‌کنند و این سلول‌ها توانایی بازگردش را می‌یابند و در تمامی اعضای لنفاوی محیطی تجمع می‌یابند. سلول‌های B فولیکولار در فولیکول‌های لنفاوی لانه‌گزینی می‌نمایند و توانایی شناسایی و پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه را دارند. تخمین زده می‌شود که تکامل سلول B بالغ از پیش‌تازهای لنفاوی ۲ تا ۳ روز در انسان طول می‌کشد.

مراحل تکامل لنفوسیت B

در جریان بلوغ، سلول‌های ردهٔ لنفوسیتی B مراحل مشخصی را طی می‌کنند که هر یک از این مراحل توسط مارکرهای مجزای سطح سلول و الگوی خاصی از بروز ژن‌های Ig مشخص می‌شوند (شکل ۱۳-۸). مراحل اصلی و وقایع آن در ادامه شرح داده می‌شوند.

مراحل *pre-B* و *pro-B* از تکامل سلول *B*

نخستین سلول مغز استخوان که به رده سلول B متعهد می‌شود، pro-B cell می‌باشد. سلول‌های pro-B، Ig تولید نمی‌کنند اما از طریق بروز مولکول‌های سطحی محدود به رده B نظیر CD19 و CD10، قابل تشخیص از سایر سلول‌های نابالغ هستند. پروتئین‌های Rag-1 و Rag-2 در این مرحله برای اولین بار ظاهر می‌شوند و نخستین نوترکیبی ژنهای Ig در لوکوس زنجیرهٔ سنگین اتفاق می‌افتد. این نوترکیبی از طریق حذف DNA بینابینی، یک قطعهٔ ژن D را نزدیک قطعهٔ J قرار می‌دهد (شکل ۱۴A-۸). قطعات D که در سمت ′۳ قطعهٔ D بازآرایی شده قرار دارند و قطعات J واقع در سمت ′۵ قطعهٔ J بازآرایی شده هستند، در این نوترکیبی حذف می‌شوند (برای مثال، D1 و J2 تا J6 در شکل ۱۴A-۸). پس از بازآرایی D-J، یکی از قطعات ژنی فراوان V در سمت ′۵ به کمپلکس DJ ملحق شده و اگزون بازآرایی‌شده VDJ را ایجاد می‌کند. در این مرحله، تمام قطعات V و D که بین قطعات ژنهای V و D بازآرایی شده قرار دارند، نیز حذف می‌شوند. نوترکیبی V با DJ در لوکوس زنجیرهٔ سنگین Ig فقط در پیش‌سازهای متعهدشدهٔ لنفوسیت B روی می‌دهد و واقعه مهمی در بروز Ig می‌باشد، زیرا تنها ژن V بازآرایی شده متعاقباً نسخه‌برداری می‌شود. آنزیم TdT که اضافه‌شدن بدون الگوی نوکلئوتیدهای N را در محل اتصالات کاتالیز می‌کند (شکل ۱۲-۸ را ببینید)، در مرحلهٔ pro-B هنگامی که نوترکیبی VDJ در لوکوس زنجیرهٔ سنگین اتفاق می‌افتد، به طور فراوان بارز می‌شود و سپس میزان بروز آن در اوایل مرحلهٔ بعد یعنی پیش از کامل‌شدن نوترکیبی V-J زنجیرهٔ سبک کاهش می‌یابد. بنابراین تنوع اتصالی ناشی از اضافه‌شدن نوکلئوتیدهای N در ژن‌های زنجیره سنگین بازآرایی شده بیشتر از ژن‌های زنجیره‌های سبک دیده می‌شود.

اگزون‌های ناحیهٔ C زنجیرهٔ سنگین توسط DNA حاوی قطعات J دوردست (distal) و اینترون J-C از این اگزون VDJ تازه ساخته شده جدا باقی می‌ماند. ژن بازآرایی شده زنجیره سنگین Ig نسخه‌برداری می‌شود تا یک نسخه اولیه ایجاد نماید که شامل اگزون بازآرایی شده VDJ و اگزون‌های C_μ می‌باشد. پس از برش در ناحیه پایین دست، یکی از دو منطقه پلی‌آدنیلاسیون مورد نظر نوکلئوتیدهای آدنین متعدد به نام دم‌های پلی A به انتهای ′۳ اضافه می‌شوند. RNA هسته‌ای ژن زنجیره سنگین بازآرایی شده دچار برش و پیوند (splicing) می‌شود که حادثه پردازش RNA است و در آن اینترون‌ها برداشته می‌شوند و اگزون‌ها به یکدیگر ملحق می‌شوند. در مورد RNAμ، اینترون‌ها بین اگزون راهبر و اگزون VDJ، بین اگزون VDJ و اگزون اول از لوکوس C_μ و بین هر اگزون ناحیه ثابت بعدی از C_μ حذف می‌شوند، بنابراین mRNA برش و پیوند یافته کدکننده زنجیره سنگین μ ایجاد می‌گردد. اگر mRNA از یک لوکوس Ig که در آن بازآرایی مؤثر بوده است (در چارچوب خواندن صحیح) مشتق شود، ترجمه mRNA زنجیره سنگین μ بازآرایی شده منجر به تولید پروتئین μ می‌گردد. تقریباً نیمی از سلول‌های Pro-B بازآرایی‌های مؤثر در لوکوس Ig H را روی حداقل یک کروموزوم انجام می‌دهد و بنابراین می‌تواند پروتئین زنجیره سنگین μ را بسازد. تنها سلول‌هایی که بازآرایی‌های مؤثر انجام می‌دهند، بقا می‌یابند و بعدها می‌توانند تمایز می‌یابند.



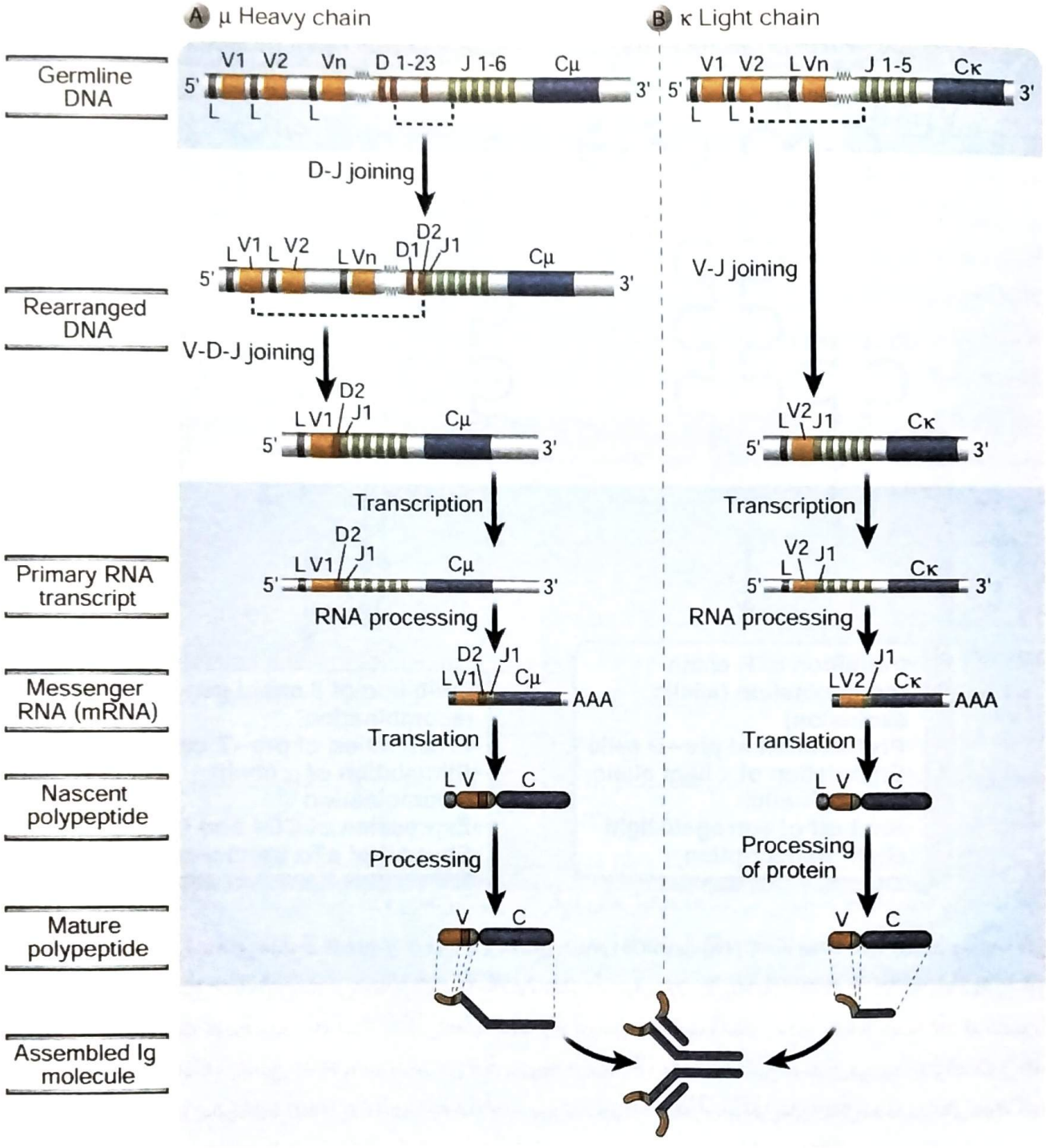
Stage of maturation	Stem cell	Pro-B	Large Pre-B	Small Pre-B	Immature B	Mature B
Proliferation						
RAG expression						
TdT expression						
Ongoing Ig gene rearrangement	Germline H Germline κ Germline λ	DH to JH Germline κ Germline λ	VH to DJH Germline κ Germline λ	Vκ to Jκ Germline λ	(Vκ to Jκ Vλ to Jλ)	
Ig RNA expression			μ mRNA	μ mRNA	μ mRNA κ mRNA (λ mRNA)	Membrane forms of μ mRNA and δ mRNA κ or λ
Ig protein expression			pre-BCR	Cytoplasmic μ	IgM, membrane form	IgM and IgD, membrane forms
Surface markers	$CD43^+$	$CD43^+$ $CD19^+$ $CD10^+$	$B220^{lo}$ $CD43^+$	$B220^{lo}$ $CD43^+$	IgM^+ $CD43^-$	IgD^{hi} IgM^+
Anatomic site	Bone marrow					Periphery
Response to antigen	None	None	None		Negative selection (deletion), receptor editing	Activation (proliferation and differentiation)

شکل ۱۳–۸ مراحل بلوغ سلول B. وقایع مطابق با هر مرحله از بلوغ سلول B از سلول بنیادی مغز استخوان تا لنفوسیت B بالغ نشان داده شده است. بازآرایی "ongoing" ژن ایمونوگلبولین نشان می‌دهد که در این مرحله اینها قطعات ژنی هستند که به طور فعال بازآرایی می‌شوند، "Germline" بدان معنی است که لوکوس ژنی مورد نظر توسط نوترکیبی V(D)J تغییری نکرده است. چندین مارکر سطحی، علاوه بر مارکرهایی که در شکل آمده است برای تعیین مراحل مشخص بلوغ سلول B استفاده می‌شوند. بلوغ B-1 و زیرمجموعه‌های دیگر سلول B نشان داده نشده است. Ig: ایمونوگلبولین.

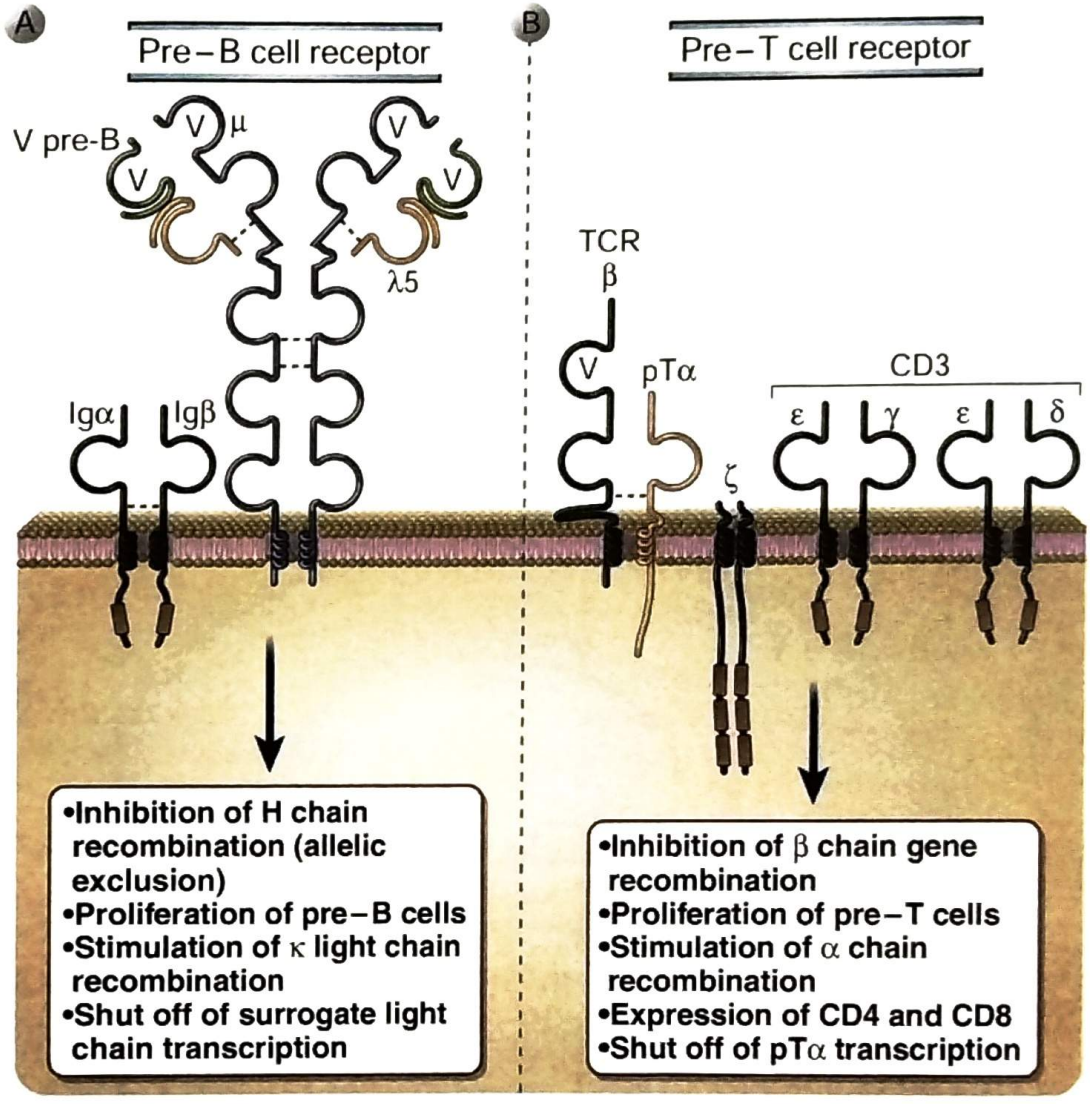
هنگامی که یک بازآرایی مؤثر Igμ انجام می‌گیرد، سلول دیگر سلول Pro-B نخواهد بود و به مرحله Pre-B تمایز می‌یابد. **سلول‌های Pre-B**، سلول‌های در حال تکامل رده B هستند که پروتئین Ig μ را بارز می‌نمایند اما هنوز لوکوس‌های زنجیره سبک خود را بازآرایی نکرده‌اند. سلول pre-B زنجیرهٔ سنگین μ را روی سطح خود بیان می‌کند و در ارتباط با سایر پروتئین‌ها در کمپلکسی به نام پذیرنده سلول pre-B می‌باشد که نقش‌های متعدد و مهمی در بلوغ سلول B دارد.

پذیرندهٔ *pre-B cell*

کمپلکس‌های زنجیرهٔ سنگین μ، زنجیره‌های سبک جانشین، و پروتئین‌های انتقال سیگنال Igα و Igβ، پذیرنده آنتی‌ژنی رده B راکه به عنوان pre-BCR شناخته می‌شود تشکیل می‌دهند. زنجیره سنگین μ با پروتئین‌های pre-B V و λ5 همراه است که زنجیره‌های سبک جانشین(surrogate light chains) نامیده می‌شوند زیرا از لحاظ ساختاری مشابه زنجیره‌های سبک κ و λ می‌باشند اما غیرمتغیر هستند (به این معنی که در تمامی سلول‌های pre-B مشابه هستند) و تنها در سلول‌های pro-B و pre-B ساخته می‌شوند (شکل A ۱۵–۸). این پذیرنده به همراه ملکول‌های انتقال سیگنال Igα و Igβ (که CD79A و CD79B نیز نامیده می‌شوند) کمپلکس پذیرنده سلول pre-B را همانند کمپلکس BCR در سلول‌های B بالغ



شکل ۱۴-۸. نوترکیبی و بروز ژن زنجیره سنگین و سبک Ig. ترتیب نوترکیبی DNA و رویدادهای بروز ژنی برای زنجیرهٔ سنگین Igμ **(A)** و زنجیرهٔ سبک Igκ **(B)** نشان داده شده است. در مثال نشان داده شده در **A**، ناحیهٔ متغیر (V) زنجیرهٔ سنگین μ توسط قطعات ژنی بازآرایی شده V1، D2 و J1 کد می‌شود. در مثال نشان داده شده در **B**، ناحیهٔ متغیر زنجیرهٔ κ توسط قطعات ژنی V2 و J1 کد می‌گردد.



شکل ۱۵–۸. پذیرنده‌های سلول pre-B و pre-T. پذیرنده سلول pre-B (pre-BCR) **(A)** و pre-T (pre-TCR) **(B)** به ترتیب در طی مراحل سلول pre-B یا سلول pre-T بلوغ بارز می‌شوند و پذیرنده‌ها ساختار و عملکرد مشترکی دارند. پذیرندهٔ سلول pre-B از یک زنجیره سنگین μ و یک زنجیره جانشین سبک ثابت تشکیل شده است. جانشین زنجیره سبک از دو پروتئین تشکیل شده است: پروتئین pre-B متغیر (V) که مشابه با دومین V زنجیره سبک است و پروتئین $\lambda 5$ که به صورت کووالان از طریق پیونددی‌سولفیدی به زنجیره سنگین μ متصل می‌شود. پذیرندهٔ سلول (B) pre-T از زنجیرهٔ TCRβ و زنجیرهٔ ثابت pre-Tα (pTα) ساخته شده است. پذیرنده سلول pre-B همراه با مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال Igα و Igβ که بخشی از کمپلکس پذیرنده سلول B بالغ هستند، بروز می‌کند (به فصل ۹ نگاه کنید) و پذیرنده سلول pre-T همراه با CD3 و پروتئین‌های ζ که بخشی از کمپلکس TCR در سلول‌های T بالغ هستند، دیده می‌شود. (به فصل ۷ نگاه کنید). Ig: ایمونوگلبولین.

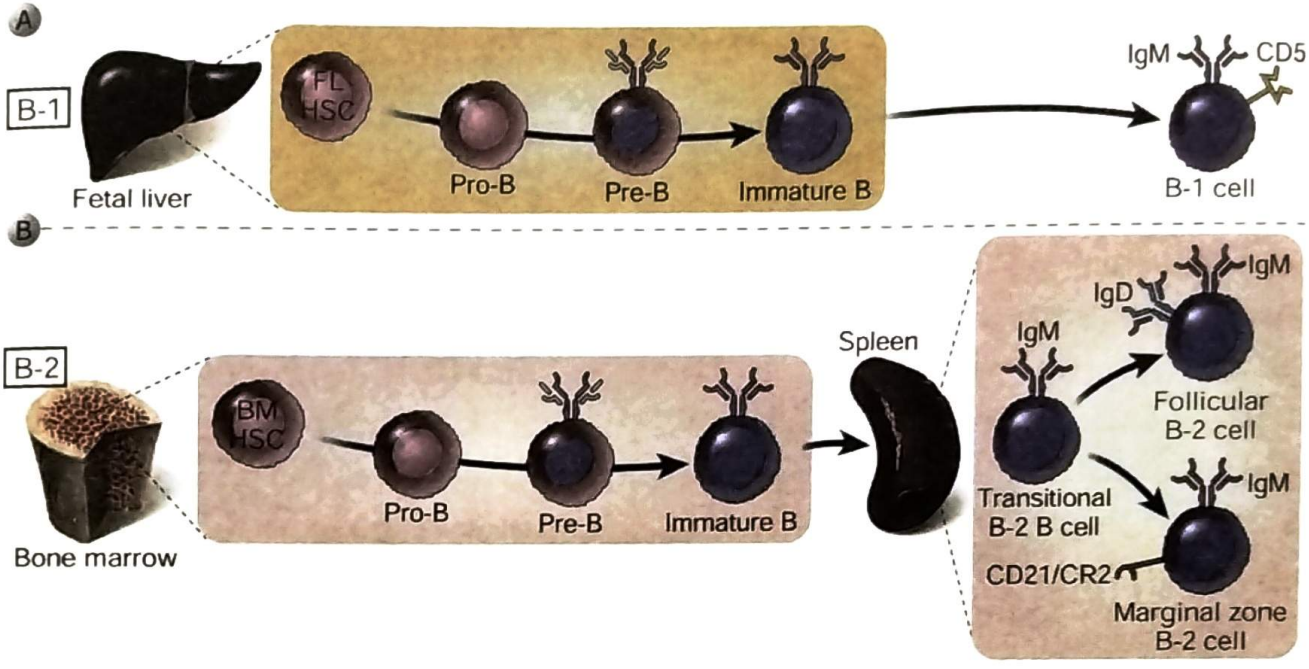
تشکیل می‌دهد (فصل ۷ را ببینید). سیگنال‌های Pre-BCR امکان بقای سلول‌ها را فراهم کرده و مسئول تکثیر گستردهٔ دودمان سلول B در طول تکامل سلول B می‌باشند. در طی این تکثیر، ساخت پروتئین‌های RAG به طور موقت خاموش می‌شود، بنابراین بازآرایی ژن Ig موقتاً متوقف می‌شود. هنوز آنچه که pre-BCR شناسایی می‌کند مشخص نیست، اما دید عمومی در حال حاضر این است که این پذیرنده به صورت غیروابسته به لیگاند عمل می‌کند و هنگامی که اجزاء کنار هم قرار می‌گیرند، فعال می‌شود. اهمیت pre-BCRs توسط مطالعات موش‌های knockout و

موارد نادر انسانی کمبود این پذیرنده‌ها مشخص شده است. برای مثال در موش‌ها حذف مهندسی شده ژن کدکننده زنجیره μ یا یکی از زنجیره‌های سبک جانشین باعث کاهش واضح تعداد سلول‌های B بالغ می‌شود زیرا تکامل آنها در مرحلهٔ pro-B متوقف شده است.

بروز pre-BCR اولین نقطه کنترل در بلوغ سلول B است. به مولکول‌های سیگنال‌رسان متعدد که در ارتباط با pre-BCR (و BCR در سلول‌های B بالغ) هستند، نیاز است تا سلول‌ها با موفقیت از مرحله کنترل با واسطه pre-BCR از pro-B به pre-B عبور کنند. یک کیناز به نام تیروزین کیناز بروتون (Bruton's tyrosine kinase [BTK]) در پایین دست pre-BCR فعال می‌شود و برای تحویل سیگنال‌ها از این پذیرنده لازم است و موجب بقا، تکثیر و بلوغ در این مرحله سلول pre-B و مراحل بعدی می‌گردد. در انسان، موتاسیون‌های ژن *BTK* موجب بیماری به نام **آگاماگلبولینمی وابسته به X** (X-linked agammaglobulinemia [XLA]) می‌شود که با نقص بلوغ سلول B مشخص می‌گردد (فصل ۲۱ را ببینید). در نژاد موشی به نام *Xid* (برای نقص ایمنی وابسته به X ـ X-linked immunodeficiency) موتاسیون‌های btk منجر به یک نقص خفیف‌تر سلول B می‌شود زیرا سلول‌های pre-B موشی یک کیناز شبیه ـ BTK دوم به نام Tec را بارز می‌کنند که تا حدی نقص Btk را جبران می‌نماید. ملکول‌های دیگر بالادست و پایین‌دست مسیر انتقال سیگنال BTK که در این نقطه کنترلی مورد نیاز هستند شامل ژن زنجیره سنگین μ ژن λ_5 ،Igα ،Igβ ،SYK، آداپتور انتقال سیگنال BLNK/SLP65، و زیرواحد P85 از کیناز PI3K می‌باشند. موتاسیون در این ژن‌ها از موارد نادر آگاماگلبولینمیای اتوزومی مغلوب می‌باشد (فصل ۲۱ را ببینید).

pre-BCR، بازآرایی بعدی ژنهای Ig را از دو طریق تنظیم می‌کند. اول اینکه، اگر پروتئین μ از لوکوس بازآرایی شده زنجیره سنگین بر روی یک کروموزوم تولید شود و pre-BCR را به وجود آورد، این پذیرنده سیگنال‌هایی مخابره می‌کند که به طور غیرقابل برگشت، بازآرایی لوکوس زنجیرهٔ سنگین Ig بر روی کروموزوم دیگر را مهار می‌نماید. اگر اولین بازآرایی بی‌ثمر باشد، آلل زنجیره سنگین بر روی کروموزوم دیگر می‌تواند بازآرایی VDJ را در لوکوس Ig H کامل نماید. بنابراین در هر کلون سلول B، یک آلل زنجیرهٔ سنگین به طور مؤثر بازآرایی شده و بارز می‌شود و آلل دیگر به شکل ژرم‌لاین است یا اینکه به طور بی‌ثمر بازآرایی می‌شود. در نتیجه هر سلول B تنها می‌تواند پروتئین یک زنجیرهٔ سنگین Ig کد شده توسط فقط یکی از دو آلل به ارث رسیده را بروز دهد. این پدیده را **حذف آللی (allelic exclusion)** می‌گویند و سبب می‌شود که هر سلول B یک پذیرنده واحد را بارز کند و بنابراین ویژگی کلونی حفظ می‌شود. حذف آللی زنجیره سنگین Ig شامل تغییراتی در ساختار کروماتین در لوکوس زنجیره سنگین است که دسترسی به ریکامبیناز V(D)J را محدود می‌کنند. اگر بازآرایی‌های ژن Ig H در هر دو آلل نتواند محصولی تولید کند، سلول در حال تکامل قادر به تولید زنجیره‌های سنگین Ig نبوده و نمی‌تواند سیگنال بقا وابسته به pre-BCR را مخابره کند و بنابراین دچار مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌شود. دومین راه که pre-BCR تولید پذیرنده آنتی‌ژنی V(D)J را تنظیم می‌کند با تحریک بازآرایی ژنی زنجیره سبک κ است. سلول‌های pre-B در ابتدا به عنوان سلول‌های بزرگ pre-B (Large pre-B cells) تکثیر می‌یابند، و سپس بروز ژن زنجیره سبک جانشین خاموش شده و تبدیل به سلول‌های کوچک pre-B غیرتقسیم شونده می‌شوند که زنجیره سنگین μ درون سلولی را بیان می‌کنند. این سلول‌های غیرتقسیم شونده پروتئین‌های RAG را می‌سازند و بنابراین قادر به بازآرایی ژن‌های زنجیره سبک κ خود می‌باشند. سیگنال‌های pre-BCR لوکوس زنجیره سبک κ را برای آنزیم‌هایی که نوترکیبی V(D)J را انجام می‌دهند قابل دسترس می‌کند. اگر یک بازآرایی در چارچوب (in frame) در لوکوس κ رخ دهد، سلول یک پروتئین زنجیره سبک κ را تولید خواهد کرد. که به زنجیرهٔ μ قبلاً ساخته شده می‌پیوندد و پروتئین IgM کامل را تولید می‌کند. اگر زنجیره سبک κ در ایجاد یک BCR خود واکنش‌گر مشارکت کند (پایین را ببینید) یا اگر لوکوس κ به صورت غیرمؤثر بازآرایی شود، سلول می‌تواند لوکوس λ را بازآرایی کند و دوباره یک مولکول IgM کامل را تولید کند.

نوترکیبی DNA در لوکوس زنجیرهٔ سبک κ مشابه لوکوس زنجیرهٔ سنگین Ig می‌باشد (به شکل ۸-۱۴B نگاه کنید). در لوکوس زنجیرهٔ سبک هیچ قطعهٔ D وجود ندارد و در نتیجه نوترکیبی فقط سبب اتصال یک قطعهٔ V به یک قطعهٔ



شکل ۱۶-۸ زیرگروه‌های لنفوسیت B. A. بسیاری از سلول‌های B که از سلول‌های بنیادی مشتق از کبد جنین تکامل می‌یابند به رده B-1 تمایز می‌یابند. **B.** لنفوسیت‌های B که از پیش‌سازهای مغز استخوان پس از تولد به وجود می‌آیند به رده B-2 تبدیل می‌شوند. دو زیرگروه عمده لنفوسیت‌های B از پیش‌سازهای سلول B-2 مشتق می‌شوند. سلول‌های B فولیکولار، لنفوسیت‌های در حال گردش هستند، در حالی که سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای اساساً در طحال جوندگان و همچنین در گره‌های لنفی انسان نیز یافت می‌شوند. CD21 بر روی سلول‌های B فولیکولار و هم B ناحیه حاشیه‌ای بارز می‌شود، اما سطوح این کمک گیرنده بر روی سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای بیشتر می‌باشد.

BM: Bone marrow; FL: fetal liver; HSC: hematopoietic stem cell; Ig: immunoglobulin.

J شده و اگزون VJ را تشکیل می‌دهد. این اگزون VJ توسط یک اینترون از ناحیهٔ C فاصله می‌گیرد و این فاصله در نسخه RNA اولیه باقی می‌ماند. برش و وصل نسخه اولیه منجر به حذف اینترون بین VJ و اگزون‌های C می‌شود و یک mRNA تشکیل می‌دهد که پس از ترجمه، پروتئین κ یا λ را تولید می‌کند. در لوکوس λ برش و وصل متناوب RNA (alternative RNA splicing)، سبب می‌شود که احتمالاً یکی از چهار اگزون C_λ کارا، مورد استفاده قرار گیرد ولی هیچگونه اختلاف بیولوژیکی بین انواع زنجیره‌های سبک λ حاصل شناخته نشده است. تولید پروتئین κ بازآرایی لوکوس λ را مهار می‌کند و لوکوس λ تنها زمانی دستخوش نوترکیبی خواهد شد که بازآرایی κ در هر دو لوکوس زنجیره κ به ارث رسیده غیرمؤثر باشد یا به طور معمول‌تر، اگر زنجیره سبک κ بازآرایی شده به وسیلهٔ ویرایش پذیرنده به علت تشکیل BCR خود واکنش‌گر که بعداً توضیح داده می‌شود حذف شده باشد. در نتیجه، هر کلون منفرد سلول B در طی زندگی خود، فقط یکی از دو نوع زنجیرهٔ سبک را تولید می‌کند، این پدیده را حذف ایزوتایپ زنجیره سبک (light chain isotype exclusion) می‌نامند. همانند لوکوس زنجیرهٔ سنگین، ژن κ یا λ تنها از یکی از دو کروموزوم والدین در هر سلول B بیان می‌شود و آلل دیگر حذف می‌شود. در ضمن، همانند زنجیره‌های سنگین، اگر بازآرایی هر دو لوکوس توارثی زنجیره‌های κ و λ در سلول B در حال تکامل بی‌ثمر باشد، سلول سیگنال‌های بقاء را که به صورت معمول توسط BCR تولید می‌شوند از دست داده و می‌میرد.

سلول‌های B نابالغ

اولین سلول بارز کننده IgM در طول تکامل سلول B، سلول B

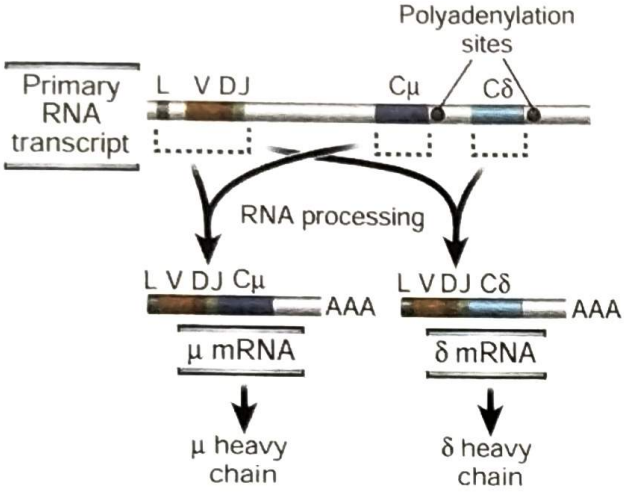
نابالغ نامیده می‌شود. ملکول‌های IgM ایجاد شده روی سلول‌های B نابالغ و تمام مراحل بعدی تکامل به همراه Igα و Igβ بر سطح سلول بارز می‌شوند و به عنوان پذیرنده‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌ها عمل می‌کنند. وجود BCR کامل بر سطح سلول برای بقای سلول B در حال تکامل ضروری است. چندین سیگنال وجود دارد که به تنهایی توسط BCR و در غیاب آنتی‌ژن تحریک کننده فراهم می‌شوند، که به آنها سیگنال‌های تقویتی (tonic signals) گفته می‌شود. ایجاد BCR کامل برای فعال‌سازی ملکول‌های سیگنالینگ از جمله PI3 کیناز که سلول B را زنده نگه می‌دارد کافی است. این سیگنال‌ها بروز ژن RAG را نیز سرکوب می‌کنند، بنابراین از بازآرایی بیشتر ژن Ig جلوگیری می‌نماید. سلول‌های B نابالغ در پاسخ به آنتی‌ژنها، تکثیر و تمایز نمی‌یابند. در واقع، اگر آنها آنتی‌ژن‌ها را با اویدیتی بالا در مغز استخوان شناسایی کنند مثل آنتی‌ژن‌های خودی چند ظرفیتی در مغز استخوان، ممکن است بجای فعال‌شدن منجر به ویرایش پذیرنده یا مرگ سلول‌های B شود، همان طور که بعداً بحث می‌شود. این فرایند در گزینش منفی سلول‌های B که به شدت خودواکنشگر هستند، اهمیت دارد. سلول‌های B نابالغ که قویاً خود واکنشگر نیستند مغز استخوان را ترک می‌کنند و بلوغ خود را در طحال و سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه تکمیل می‌نمایند.

زیرگروه‌های سلول‌های B بالغ

سلول‌های B در محیط (periphery) از زیرگروه‌های مجزایی تشکیل شده‌اند که از پیش‌تازهای متفاوتی تکامل می‌یابند (شکل ۱۶-۸). HSCهای مشتق از مغز استخوان اکثر سلول‌های B را تولید می‌کنند. این سلول‌ها به نام سلول‌های B-2 نیز نامیده می‌شوند که به سرعت از دو مرحله انتقالی عبور می‌کنند و می‌توانند متعهد شوند که یا به **سلول‌های B ناحیه مارژینال (marginal zone B cells)** و یا به **سلول‌های B فولیکولار (follicular B cells)** تبدیل گردند. سلول‌های B-1 یک رده مجزایی هستند که از HSCهای مشتق از کبد جنینی تکامل می‌یابند.

سلول‌های B فولیکولار

بیشتر سلول‌های B بالغ، زیردهٔ سلول‌های B فولیکولار



شکل ۱۷-۸. بروز همزمان IgM و IgD. برش و وصل متناوب یک نسخه RNA اولیه منجر به شکل‌گیری μmRN یا δmRNA می‌شود. خط‌چین‌ها قطعات زنجیره سنگین هستند که توسط برش و وصل مجدد RNA به یکدیگر متصل می‌شوند.

هستند و علاوه بر IgM، IgD غشایی را نیز تولید می‌کنند. هر کدام از این سلول‌های B زنجیره‌های سنگین μ و δ ایمونوگلبلین را با استفاده از اگزون VDJ مشابه به صورت ایمونوگلبولین V را ایجاد می‌کند. در هر سلول B این پروتئین‌های زنجیره سنگین همراه با زنجیره سبک κ یا λ پذیرنده‌های غشایی با ویژگی آنتی‌ژنی یکسان تولید می‌کنند. بروز همزمان در یک سلول B واحد با اگزون VDJ بازآرایی شده مشابه در دو نسخه، که یکی شامل اگزون‌های C_μ و دیگری اگزون‌های C_δ می‌باشد، توسط برش و وصل متناوب RNA (Alternative RNA splicing) انجام می‌گیرد (شکل ۱۷-۸). نسخهٔ RNA اولیه طویلی که ایجاد می‌شود، شامل واحد VDJ بازآرایی شده و نیز ژن‌های C_μ و C_δ می‌باشد. اگر اینترون‌ها به گونه‌ای بریده و کنار هم گذاشته شوند که اگزون VDJ به اگزون C_μ متصل شود، μmRNA پدید می‌آید. اما اگر کمپلکس VDJ به جای اگزون‌های C_μ در کنار اگزون‌های C_δ قرار گیرد، δmRNA تولید می‌شود. ترجمهٔ بعدی آنها باعث تولید پروتئین کامل زنجیرهٔ سنگین μ یا δ می‌گردد. بنابراین برش و وصل متناوب و پلی‌آدنیلاسیون سبب می‌شود که یک سلول B به طور همزمان mRNAهای بالغ و پروتئین‌های دو ایزوتایپ مختلف زنجیره سنگین را ایجاد کند. هر سلول B یک نسخه

RNA اولیه طویل را تولید می‌کند که شامل VDJ بازآرایی شده که دومین V را کد می‌کند و همچنین ژن‌های $C\mu$ و $C\delta$ می‌باشد (شکل ۱۶-۸). ناحیه V مشابه و بنابراین دارای ویژگی یکسانی می‌باشد. هنوز مکانیسم‌های دقیق تنظیم کننده روند انتخاب جایگاههای پلی‌آدنیلاسیون و یا جایگاه پذیرای برش و وصل مجدد، که طی آن VDJ بازآرایی شده به C_μ یا C_δ متصل می‌شود و سیگنالهایی که مشخص می‌کنند چه وقت و چرا یک سلول B بجای IgM تنها، باید هر دو مولکول IgM و IgD را بروز دهد، شناخته نشده است.

بروز همزمان IgM و IgD، با کسب صلاحیت عملکردی و توانایی بازگردش همراه است و به همین دلیل سلولهای B IgD+ IgM+ را سلولهای B بالغ می‌نامند. از رابطهٔ بین بروز IgD و کسب صلاحیت عملکردی، این گونه استنباط می‌شود که IgD در سلولهای B بالغ نقش یک پذیرندهٔ فعال‌کنندهٔ اساسی را به عهده دارد. به هر حال، هیچ دلیلی برای وجود اختلاف عملکردی بین IgM و IgD غشایی یافت نشده است. علاوه بر این، موشهایی که ژن Ig δ آنها حذف شده است، نقص مهمی در بلوغ یا پاسخهای القاشده توسط آنتی‌ژن در سلول‌های B را ندارند. سلول‌های B فولیکولار معمولاً سلول‌های B در حال بازگردش نیز نامیده می‌شوند، زیرا آنها از یک اندام لنفاوی ثانویه به دیگری مهاجرت می‌کنند و در این اندام‌ها در فولیکول‌ها ساکن می‌شوند (فصل ۲ را ببینید).

سلول‌های B فولیکولار بکر تا زمانی که به آنتی‌ژن برخورد نمایند برای مدت محدودی بقا می‌یابند (فصل ۲ را ببینید). بقای سلول B فولیکولار به سیگنال‌های تقویتی غیروابسته به آنتی‌ژن از BCR و همچنین تحریک توسط سایتوکاینی به نام BAFF (فاکتور فعال کننده سلول B از خانواده TNF، که به نام BLYS، یا تحریک کننده لنفوسیت B نیز نامیده می‌شود) که سیگنال‌های بلوغ و بقا را از طریق پذیرنده BAFF فراهم می‌کند وابسته می‌باشد. BAFF و یک لیگاند مرتبط، APRIL، به دو پذیرنده دیگر، TACI و BCMA، نیز می‌توانند متصل شوند که در مراحل بعدی فعال‌سازی و تمایز سلول B شرکت دارند (در فصل ۱۲ توضیح داده می‌شود). این سایتوکاین‌ها به وسیلهٔ سلول‌های رتیکولار فیبروبلاست تخصص یافته و سلول‌های میلوئید در فولیکول‌های لنفاوی و در مغز استخوان تولید می‌شوند.

سلول‌های B فولیکولار بکر همانند سلول‌های T بکر گردشی، گره لنفی را از طریق عروق لنفاوی وابران ترک می‌کنند و وارد خون می‌شوند و از طریق مویرگ‌های با اندوتلیال بلند به گره‌های لنفی باز می‌گردند (فصل ۳ را ببینید).

این سلول‌های B بالغ و بکر قدرت پاسخ‌دهی در برابر آنتی‌ژنها را دارند و اگر با آنتی‌ژنی که آن را با میل پیوندی بالا می‌شناسند و به آن پاسخ می‌دهند، مواجه نشوند، در عرض چند ماه خواهند مرد. در فصل ۱۲ خواهیم دید که چگونه این سلولها به آنتی‌ژنها پاسخ می‌دهند و چگونه الگوی بروز ژنی Ig در جریان تمایز سلول‌های B پس از برخورد با آنتی‌ژنها تغییر می‌کند.

سلول‌های *B-1* و لنفوسیت‌های *B* ناحیه مارژینال (حاشیه‌ای)

یک زیرگروه از لنفوسیت‌های B که به نام سلول‌های B-1 نامیده می‌شوند پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با تنوع محدودی را بارز می‌کنند و ممکن است عملکردهای متفاوت از سلول‌های B فولیکولار در ایمنی هومورال داشته باشند.

این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs) مشتق از کبد جنینی منشأ می‌گیرند و در جوندگان به خوبی مشخص شده‌اند. بسیاری از سلول‌های B1 موش مولکول CD5 را بروز می‌دهند. پس از تولد، تعداد زیادی از این سلول‌ها به عنوان جمعیت‌های خود تجدیدشونده (self-renewing) در صفاق و مکان‌های مخاطی یافت می‌شوند. سلول‌های B-1، در طی تکامل زودتر از سلول‌های B فولیکولار و B ناحیهٔ مارژینال، ظاهر می‌شوند و گنجینه نسبتاً محدودی را از ژن‌های V با تنوع اتصالی کمتر از سلول‌های B معمولی را بروز می‌دهند (به علت اینکه TdT در سلول‌های B-1 در حال تکامل در کبد جنینی بارز نمی‌شود). سلول‌های B-1، به طور خود به خودی آنتی‌بادی‌های IgM ترشح می‌کنند که اغلب با پلی‌ساکاریدهای میکروبی و لیپیدها، و نیز لیپیدهای اکسید شده که طی پراکسیداسیون لیپیدی تولید می‌شوند واکنش می‌دهند. اکثر آنتی‌بادی‌های IgM بر علیه آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO از سلول‌های B-1 مشتق می‌شوند. گاهی اوقات، این آنتی‌بادی‌ها، به نام **آنتی‌بادی‌های طبیعی (natural antibodies)** خوانده می‌شوند، زیرا بدون ایمونیزاسیون آشکار در افراد به وجود می‌آیند، البته ممکن است که

فلورمیکروبی در روده منبع آنتی‌ژن‌هایی باشد که تولید آنها را تحریک می‌کنند. سلول‌های B-1 منبع سریع تولید آنتی‌بادی بر علیه میکروب‌ها در مکان‌های خاص مثل صفاق هستند. در جایگاه‌های مخاطی بسیاری از پلاسماسل‌های ترشح کننده IgA در لامینا پروپریا از سلول‌های B-1 مشتق می‌شوند. سلول‌های B-1 مشابه سلول‌های T $\gamma\delta$ هستند از این نظر که هر دو آنها گنجینهٔ محدودی از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را دارند و تصور می‌شود که هر دو آنها به آنتی‌ژن‌هایی پاسخ دهند که در محل مواجههٔ سطوح اپی‌تلیال با محیط خارجی قرار دارند.

در انسان سلول‌های شبیه B-1 مشخص شده‌اند، اما این جمعیت از نظر فنوتیپی با سلول‌های B فعال شده همپوشانی داشته و مشخص کردن سلول‌های B-1 را مشکل می‌کند.

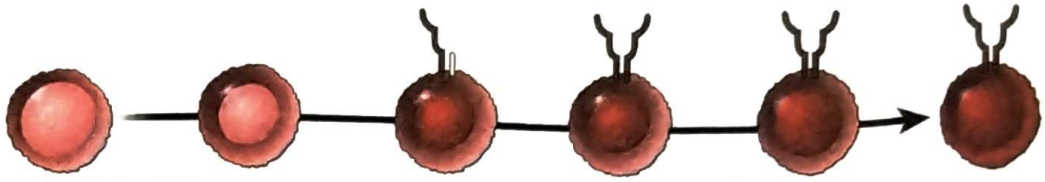
سلولهای B ناحیه حاشیه‌ای طحال عمدتاً در مجاورت ناحیه سینوس حاشیه‌ای طحال قرار گرفته‌اند و همانند سلول‌های B-1 دارای تنوع محدود هستند، به آنتی‌ژنهای پلی‌ساکاریدی پاسخ می‌دهند و آنتی‌بادی‌های طبیعی تولید می‌کنند. سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای در انسان و موش وجود دارند و IgM را در غیاب IgD و پذیرنده‌های سطحی دیگر بیان می‌کنند، که آنها را از سلول‌های B فولیکولار متمایز می‌کند. سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای نمی‌تواند از سلول‌های خاطره تولیدکننده IgM تشخیص داده شوند. در موش، سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای فقط در طحال وجود دارند در حالی که در انسان در طحال و همچنین در نواحی خارج فولیکولی نزدیک به اطراف گره‌های لنفی وجود دارند. سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای به سرعت به میکروب‌های موجود در خون پاسخ داده و به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgM با طول عمر کوتاه تمایز می‌یابند. این سلول‌های B می‌توانند در پاسخ‌های ایمنی وابسته به T نیز شرکت کنند.

گزینش گنجینه سلول‌های B بالغ

گنجینهٔ سلول‌های B بالغ از ذخیره سلول‌های B نابالغ گزینش مثبت و منفی می‌شود. همان طور که بعداً خواهید دید، گزینش مثبت در لنفوسیت‌های T کاملاً مشخص شده است و مسئول تطابق‌دادن TCR روی سلول‌های $TCD8^+$ و $TCD4^+$ به تازگی تولید شده با توانایی آنها برای شناسایی مولکول‌های MHC کلاس I و II (به ترتیب) است. هیچ محدودیت قابل مقایسه‌ای برای شناسایی آنتی‌ژن در سلول‌های B وجود ندارد. با این وجود، به نظر می‌رسد گزینش مثبت یک پدیده عمومی است که عمدتاً هماهنگ شده است تا لنفوسیت‌هایی را که برنامه بازارایی خود را به صورت موفق به پایان رسانیده‌اند، شناسایی کند. تنها سلول‌های B بارزکننده مولکول‌های Ig غشایی عملکردی می‌توانند سیگنال‌های تقویتی (tonic) مشتق از BCR را دریافت کنند و همان طور که پیشتر بحث شد، این سیگنال‌ها برای زنده نگه داشتن سلول‌های B نابالغ ضروری هستند.

سلول‌های B نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را با اویدیتی بالا شناسایی می‌کنند، اغلب از طریق روند **ویرایش پذیرنده (receptor editing)** تغییراتی در ویژگی خود ایجاد می‌کنند. شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی به وسیلهٔ سلول‌های B نابالغ، باعث فعال‌سازی مجدد ژن‌های RAG، و بازآرایی و تولید یک زنجیرهٔ سبک جدید Ig می‌شود و سبب می‌گردد تا سلول، یک پذیرنده سلول B متفاوت (ویرایش شده) را بارز کند که خود واکنشگر نمی‌باشد. اگزون $V\kappa J\kappa$ اولیه، که کد کنندهٔ دومن متغیر یک ژن زنجیرهٔ سبک خودواکنشگر است، معمولاً حذف شده و با یک بازآرایی جدید شامل یک قطعهٔ ژنی $V\kappa$ بالادست و یک قطعهٔ ژنی $J\kappa$ پایین دست جایگزین می‌شود. اگر فرآیند ویرایش برای ایجاد یک بازآرایی زنجیره سبکِ κ کارآمد و در چارچوب روی هر کروموزوم موفقیت‌آمیز نباشد، سلول B نابالغ فعال شده ممکن است به بازآرایی لوکوس زنجیرهٔ سبک λ در ابتدا روی یک کروموزوم، و اگر غیرمؤثر بود سپس به بازآرایی زنجیره سبک λ روی کروموزوم دیگر بپردازد. بنابراین تقریباً همهٔ سلول‌های B که زنجیره‌های سبک λ را دارند، احتمالاً از سلول‌های B نابالغ که خودواکنشگر بودند و تحت فرآیند ویرایش پذیرنده قرار گرفته‌اند مشتق شده‌اند.

اگر ویرایش پذیرنده صورت نگیرد سلول‌های B نابالغ که پذیرنده‌های با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی بارز می‌کنند و با این آنتی‌ژن‌ها در مغز استخوان یا طحال مواجه می‌شوند نیز ممکن است، به وسیله آپوپتوز از بین بروند. این فرآیند **گزینش منفی** نامیده می‌شود. گزینش منفی اغلب در سلول‌های B ترانزیشنال در طحال اتفاق می‌افتد. آنتی‌ژن‌های واسطه‌گر گزینش منفی سیگنال‌های قوی به



Stage of maturation	Stem cell	Pro-T	Pre-T	Double positive	Single positive (immature T cell)	Mature T cell
Proliferation						
RAG expression						
TdT expression						
Ongoing TCR gene rearrangements	Germline β Germline δ Germline γ Germline α	Dβ to Jβ Dδ to Jδ, Vδ to DJδ Vγ to Jγ Germline α	Vβ to DJβ Germline α	Vα to Jα		
TCR β mRNA TCR α mRNA		TCR δ mRNA TCR γ mRNA				
TCR protein expression		TCR γδ	Pre-TCR	αβ TCR	αβ TCR	αβ TCR
Surface markers	c-KIT$^+$ CD44$^+$ CD25$^-$	c-KIT$^+$ CD44$^+$ CD25$^+$	c-KIT$^+$ CD44$^-$ CD25$^+$	CD4$^+$CD8$^+$ TCR/CD3^{lo}	CD4$^+$CD8$^-$ or CD4$^-$CD8$^+$ TCR/CD3^{hi}	
Anatomic site	Bone marrow	Thymus				Periphery
Response to antigen	None	None	None	Positive and negative selection		Activation (proliferation and differentiation)

شکل ۱۸-۸. مراحل بلوغ سلول T. وقایع مطابق با هر مرحلهٔ بلوغ سلول T از یک سلول بنیادی مغز استخوان تا یک لنفوسیت T بالغ نشان داده شده‌اند. چندین مارکر سطحی، علاوه بر مارکرهای موجود در شکل برای تعیین مراحل مشخص بلوغ سلول T استفاده شده‌اند. تیموسیت‌های کورتکس که فاقد CD4 و CD8 می‌باشند، سلول‌های دوگانه منفی یا DN T نامیده می‌شوند و متعاقباً براساس بروز دو مارکر CD25 و CD44 تقسیم می‌شوند. سلول‌های CD25$^-$ CD44$^+$ در کورتکس که اخیراً از مغز استخوان آمده‌اند و در اتصال کورتیکو-مدولاری قرار گرفته‌اند گاهی سلول‌های DN_1 T یا Pro-T نامیده می‌شوند و معادل مرحله سلول Pro-B در بلوغ سلول B هستند. تیموسیت‌های CD25$^+$ CD44$^+$ در بخش میانی کورتکس (mid-cortex) حضور دارند و اغلب تحت عنوان سلول‌های DN_2 T نامیده می‌شوند؛ این سلول‌ها متعهد شده‌اند تا تبدیل به سلول‌های T شوند و در این مرحله است که بازآرایی TCRβ، TCRγ و TCRδ آغاز می‌گردد. تیموسیت‌های CD44$^-$ CD25$^+$ سلول‌های DN_3 T نیز نامیده می‌شوند. حد واسط بین سلول‌های DN_3 و دوگانه مثبت (DP) زیرگروه DN_4 نامیده می‌شوند.

لنفوسیت‌های B نابالغ بارز کننده IgM که پذیرنده‌های اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌های خودی را بارز می‌کنند، ارسال می‌کنند. هر دو ویرایش پذیرنده و حذف، مسئول حفظ تولرانس سلول B به آنتی‌ژن‌های خودی موجود در مغز استخوان هستند (فصل ۱۵ را ببینید).

هنگامی که انتقال به مرحله سلول B بالغ IgM$^+$ IgD$^+$

صورت می‌پذیرد، شناسایی آنتی‌ژن منجر به تکثیر و تمایز می‌شود و نه به آپوپتوزیس یا ویرایش‌پذیرنده. در نتیجه سلول‌های B بالغ که آنتی‌ژن‌ها را در بافت‌های لنفاوی محیطی با میل پیوندی بالا شناسایی می‌کنند، فعال شده و این فرایند به پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌انجامد. سلول‌های Bفولیکولار بیشتر پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی را ایجاد می‌کنند (فصل ۱۲ را ببینید).

تکامل لنفوسیت‌های T

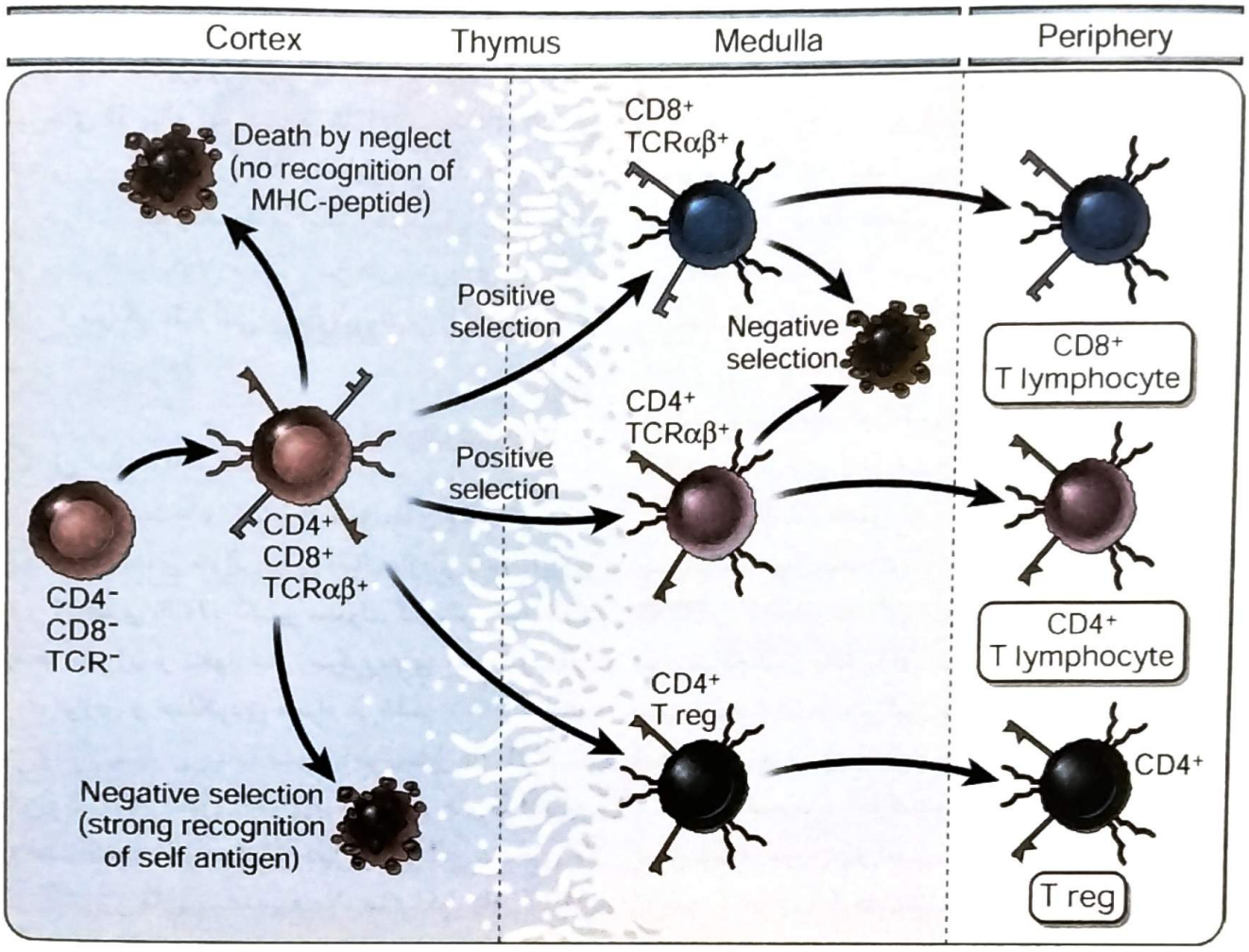
تکامل لنفوسیت‌های T بالغ از سلول‌های پیش‌تاز متعهد شده، رویدادهای متوالی را به دنبال دارد و با بازآرایی و بروز ژن‌های TCR، تکثیر سلول، گزینش القاءشده توسط آنتی‌ژن و تعهد به زیرگروه‌های مجزا از نظر مورفولوژی و عملکردی همراه می‌باشد (شکل ۱۸-۸). این روند از بسیاری جهات مشابه با بلوغ سلول‌های B است. با این وجود، بلوغ سلول T، دارای برخی ویژگی‌های منحصر به فرد است که به طور عمده، به دلیل ویژگی لنفوسیت‌های T برای آنتی‌ژن‌های پپتیدی همراه با ملکول‌های MHC خودی و نیاز به یک ریزمحیط خاص برای گزینش سلول‌های دارای این ویژگی می‌باشد.

نقش تیموس در بلوغ سلول T

تیموس، جایگاه اصلی بلوغ سلول‌های T است. تیموس با افزایش سن، تحلیل رفته و در واقع پس از بلوغ در انسان‌ها قابل تشخیص نیست، و باعث کاهش تدریجی برون‌ده سلول‌های T بالغ می‌شود. اما قسمتی از بلوغ سلول‌های T در طول دوران بزرگسالی ادامه می‌یابد، همان طوری که در گیرندگان بزرگسال، پیوند مغز استخوان سبب برگشت موفقیت‌آمیز سیستم ایمنی به حالت اولیه می‌گردد، امکان دارد که باقیماندهٔ تیموس تحلیل رفته، برای بلوغ تعدادی از سلول‌های T کافی باشد. از آنجایی که سلول‌های T خاطره عمر طولانی دارند (شاید در انسان، بیش از ۲۰ سال باشد) و با بالارفتن سن تجمع می‌یابند، نیاز به تولید سلول‌های T جدید با مسن ترشدن افراد، کاهش پیدا می‌کند (شکل ۱۲-۲ را ببینید).

لنفوسیت‌های T از پیش‌سازهایی در کبد جنین و مغز استخوان بالغین منشأ می‌گیرند و وارد تیموس می‌شوند. این precursor ها پیش‌تازهای چندتوانه هستند که از جریان خون با عبور از اندوتلیوم وریدچه‌های پس مویرگی در ناحیه اتصال کورتیکومدولاری وارد تیموس می‌شوند. در موش‌ها، نخستین بار لنفوسیت‌های نابالغ در روز یازدهم از بارداری طبیعی (۲۱ روزه)، در تیموس ظاهر می‌شوند که در انسان معادل با هفته ۷ یا ۸ بارداری است. در کورتکس، تیموسیت‌ها، ابتدا TCRهای $\gamma\delta$ و $\alpha\beta$ را بارز می‌کنند. هنگام ترک کورتکس و ورود به مدولا سلول‌های T $\alpha\beta$ به سلول‌های $CD4^+$ محدود به MHC کلاس II و یا سلول‌های $CD8^+$ محدود به MHC کلاس I بالغ تبدیل می‌شوند. تیموسیت‌های یگانه مثبت single positive $CD8^+$ و $CD4^+$ از مدولای تیموس خارج شده و وارد جریان خون می‌شوند. در بخش‌های بعدی بلوغ سلول‌های T $\alpha\beta$ مورد بحث قرار می‌گیرد، در مورد سلول‌های T $\gamma\delta$ در قسمت‌های بعدی این فصل صحبت می‌شود.

محیط تیموس، محرک‌هایی راکه برای تکثیر و بلوغ تیموسیت‌ها مورد نیاز است، تولید می‌نماید. بسیاری از این محرک‌ها از سلول‌های تیموسی به غیر از سلول‌های T بالغ مشتق می‌شوند. در کورتکس، سلول‌های اپی‌تلیال شبکهٔ توری مانند (meshwork) از زواید سیتوپلاسمی بلند که دور تیموسیت حلقه می‌زنند، تشکیل می‌دهند که تیموسیت‌ها برای رسیدن به مدولا باید از آن عبور کنند. سلول‌های اپی‌تلیال مدولاری تیموس که نوع خاصی از سلول‌های اپی‌تلیال هستند در مدولا وجود دارند و ممکن است نقش منحصر به فردی را در ارائه آنتی‌ژن‌های خودی برای انتخاب منفی سلول‌های T در حال تکامل ایفا کنند (فصل ۱۵ را ببینید). سلول‌های دندریتیک (DC) مشتق از مغز استخوان در محل اتصال کورتکس و مدولا و همچنین داخل ناحیهٔ مدولا دیده می‌شوند و ماکروفاژها عمدتاً درون مدولا قرار دارند. مهاجرت تیموسیت‌ها از بین این آرایش آناتومیک سبب واکنش‌های متقابل فیزیکی بین تیموسیت‌ها و سایر سلول‌هایی که برای بلوغ و گزینش لنفوسیت‌های T ضروری هستند، می‌شود. سلول‌های دندریتی و اپی‌تلیال تیموس، مولکول‌های MHC کلاس I و II را بارز می‌کنند. واکنش‌های متقابل تیموسیت‌های در حال بلوغ با این مولکول‌های MHC برای گزینش گنجینهٔ سلول‌های T بالغ، ضروری



شکل ۱۹-۸ مرور کلی تکامل سلول T در تیموس. پیش‌سازهای سلول‌های T از طریق خون از مغز استخوان به تیموس، مهاجرت می‌کنند. پیش‌تازهای سلول‌های $\alpha\beta$T دوگانه منفی (DN) هستند. این سلول‌ها در کورتکس تیموس، TCRها و کمک‌محرک‌های CD4 و CD8 را بارز می‌کنند. روندهای گزینش، سلول‌های T خودواکنش‌گر در کورتکس (مرحله دوگانه مثبت (DP)) و همچنین تیموسیت‌های تک مثبت (SP) در مدولا را حذف می‌کند. سبب تحریک بقاء تیموسیت‌هایی می‌شوند که TCR آنها با میل پیوندی کم به MHC خودی متصل می‌شوند. تمایز فنوتیپی و عملکردی در جهت تولید سلول‌های $CD4^+CD8^-$T یا $CD8^+CD4^-$ در مدولا، اتفاق می‌افتد و سلول‌های T بالغ به داخل جریان خون رها می‌شوند. برخی از سلول‌های دوگانه مثبت به سلول‌های T تنظیمی $CD4^+CD8^-$ تمایز می‌یابند (فصل ۱۵ را ببینید). تکامل سلول‌های $\gamma\delta$T نشان داده نشده است.

هستند و در ادامه، در مورد آنها بحث خواهد شد.

ورود و خروج این سلول به تیموس توسط کموکاین‌ها صورت می‌گیرد. پیش‌تازهای تیموسیت‌ها پذیرنده کموکاینی CCR9 را بارز می‌کنند. ورود این پیش‌سازها به تیموس وابسته به اتصال CCR9 به لیگاند کموکاینی CCL25 می‌باشد که در کورتکس تیموس تولید می‌گردد. کموکاین‌هایی مانند CCL21 و CCL19 که به پذیرنده کموکاین CCR7 روی تیموسیت‌ها متصل می‌شوند، حرکت سلول‌های T در حال تکامل از کورتکس به مدولا را هدایت می‌کنند. نهایتاً، لنفوسیت‌های T تازه تشکیل شده، که پذیرندهٔ اسفنگوزین ـ ۱ ـ فسفات را بارز می‌کنند (فصل ۳ را ببینید)، از مدولای تیموس خارج شده و به دنبال شیب اسفنگوزین ۱ ـ فسفات به سمت جریان خون حرکت می‌کنند.

سلول‌های استرومایی تیموس، شامل سلول‌های اپی‌تلیال، IL7 ترشح می‌کنند، که پیشتر به عنوان یک فاکتور رشد لنفوپوئیتیک مهم به آن اشاره شد. میزان تکثیر سلولی و مرگ آپوپتوتیک در تیموسیت‌های کورتکس بسیار بالا است. از تعداد زیاد اخلافی که از یک پیش‌ساز منفرد منشأ می‌گیرند،

۹۵ درصد قبل از رسیدن به مدولا از طریق آپوپتوزیس می‌میرند. مرگ سلولی در اثر مجموعه‌ای از فاکتورها شامل نقص در بازآرایی مؤثر ژن زنجیره β TCR و بنابراین عدم توانایی در عبور از مرحله کنترل گزینش pre-TCR/β که در پایین توضیح داده می‌شود، نقص در گزینش مثبت توسط مولکول‌های MHC خودی در تیموس و گزینش منفی القاءشده با آنتی‌ژن خودی، روی می‌دهد (به شکل ۳-۸ نگاه کنید).

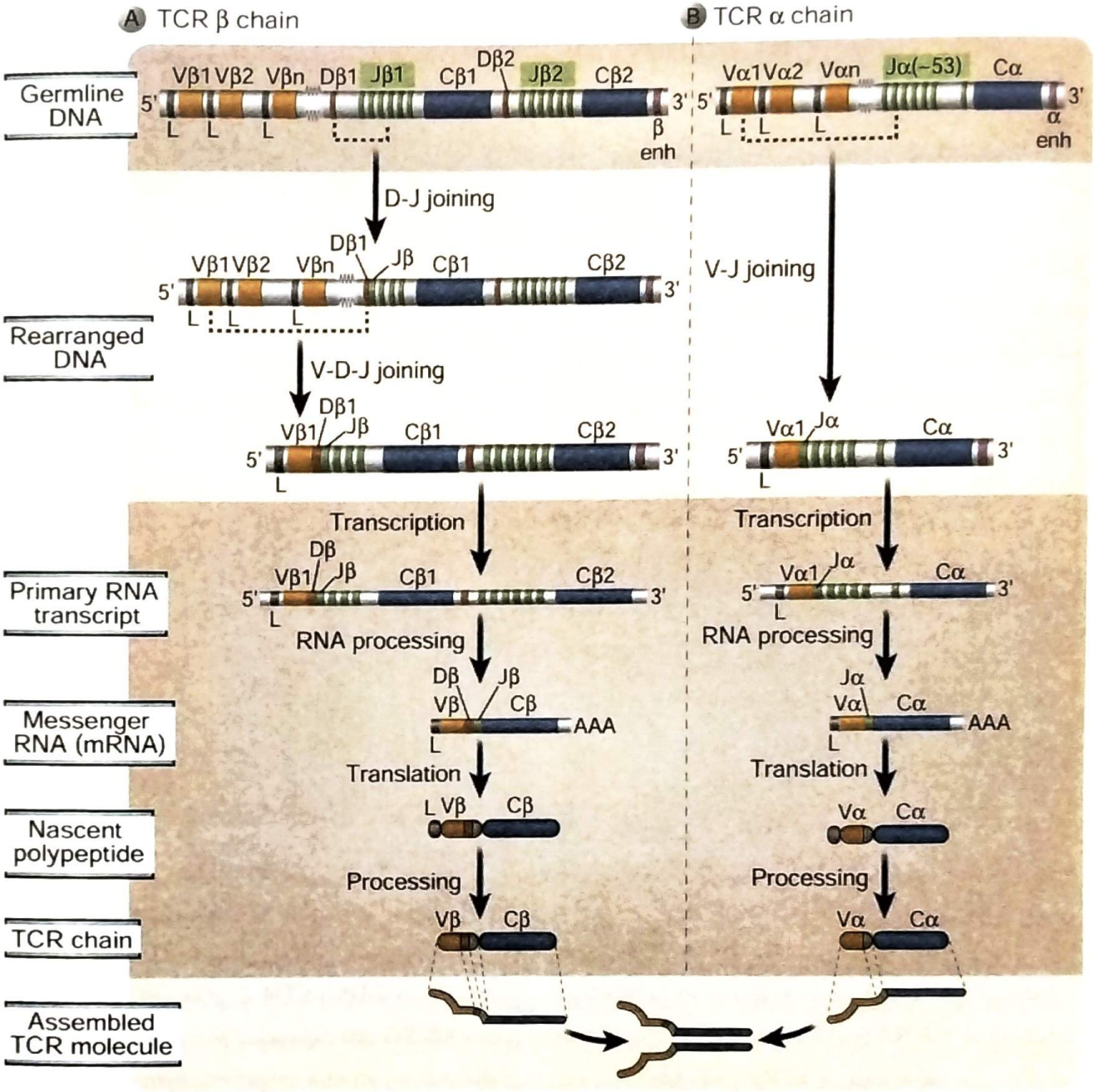
مراحل بلوغ سلول T

در حین بلوغ سلول T، مراحل دقیقی وجود دارد که طی آنها ژن‌های TCR بازآرایی می‌شوند و TCR و کمک‌پذیرنده‌های CD4 و CD8 بارز می‌گردند (شکل ۱۸-۸ و ۱۹-۸ را ببینید). در تیموس جنینی موش، در ابتدا بروز سطحی $\gamma\delta$ TCR در عرض ۳ تا ۴ روز پس از اینکه اولین سلول‌های پیش‌ساز وارد شدند، صورت می‌گیرد و $\alpha\beta$ TCR، ۲ تا ۳ روز بعد بارز می‌شود. در تیموس جنین انسان، بروز پذیرنده‌های $\gamma\delta$ سلول T، در حدود هفته ۹ بارداری و به دنبال آن بیان $\alpha\beta$ TCR در هفته ۱۰ صورت می‌گیرد.

تیموسیت‌های دوگانه منفی

اکثر تیموسیت‌های نابالغ که به تازگی از مغز استخوان آمده‌اند دارای ژنهای TCR به شکل ژرم‌لاین هستند و قادر به بروز TCR، CD3، زنجیره‌های ζ CD4 یا CD8 نمی‌باشند؛ این سلول‌ها به نام **تیموسیت‌های دوگانه منفی** (double-negative thymocytes [DN]) (به علت فقدان بروز CD4 و CD8) خوانده می‌شوند. اکثریت (بیش از ۹۰ درصد) تیموسیت‌های دوگانه منفی که در طی فرآیندهای گزینش تیموسی زنده مانده‌اند نهایتاً به سلول‌های T بارز کننده $\alpha\beta$ TCR، $CD4^+$ و $CD8^+$ محدود به MHC تبدیل می‌شوند؛ برخی از تیموسیت‌های دوگانه منفی به سلول‌های T $\gamma\delta$ مبدل می‌گردند.

اولین تیموسیت‌های DN تا حد زیادی تمایز نیافته در نزدیکی محل اتصال کورتیکومدولاری (cortico-medullary) قرار دارند و شروع به مهاجرت به سمت میانه کورتکس (mid-cortex) می‌نمایند. این سلول‌ها هنوز به ردهٔ T متعهد نشده‌اند. در مرحله بعدی تمایز تیموسیت‌های قشری در میانه کورتکس، تیموسیت‌های DN هم CD44 و هم CD25 را بارز می‌کنند (شکل ۱۸-۸ را ببینید). این مرحله به عنوان مرحله بلوغ سلول Pro-T در نظر گرفته می‌شود و این سلول‌ها شروع به بازآرایی ژن‌های TCR خود می‌کنند. پروتئین‌های RAG1 و RAG2، برای نخستین بار در این مرحله از تکامل سلول T ظاهر می‌شوند و برای بازآرایی ژن‌های TCR لازم هستند. در سلول‌های $T\alpha\beta$ ابتدا بازآرایی‌های $D\beta$ به $J\beta$ در لوکوس زنجیره β TCR صورت می‌گیرد، به طوری که قطعه ژنی $D\beta1$ به یکی از شش قطعهٔ $J\beta1$ یا قطعه $D\beta2$ به یکی از شش قطعهٔ $J\beta2$ متصل می‌شود (شکل ۲۰A-۸). بازآرایی‌های $V\beta$ به $DJ\beta$ در مرحله بعدی pre-T در کورتکس اتفاق می‌افتد. توالیهای DNA مابین قطعات در حال بازآرایی نظیر ژن‌های D، J و احتمالاً $C\beta1$ (اگر قطعات $D\beta2$ و $J\beta2$ استفاده شوند) در طی این روند بازآرایی حذف می‌شوند. نسخه‌های هسته‌ای اولیه ژنهای β TCR شامل اینترون‌ها بین اگزون بازآرایی شده $VDJ\beta$ و ژن $C\beta$ مربوطه هستند (همانند ۳ اینترون اضافی بین ۴ اگزون که هر ژن $C\beta$ را می‌سازند) دم‌های Poly-A پس از شکستن نسخه اولیه در پایین دست جایگاههای پلی‌آدنیلاسیون قرار گرفته در سمت ′۳ ناحیه $C\beta$ اضافه می‌شوند و توالی‌های بین اگزون VDJ و $C\beta$ در RNA بریده و حذف می‌گردند تا یک mRNA بالغ تشکیل شود که در آن قطعات VDJ در کنار نخستین اگزون یکی از دو ژن $C\beta$ (بسته به این که کدام قطعه J در حین فرایند بازآرایی انتخاب شده است) قرار گیرند. ترجمهٔ این mRNA سبب تولید پروتئین با طول کامل $TCR\beta$ می‌شود. به نظر می‌رسد که هر دو ژن $C\beta$ از نظر عملکرد می توانند به جای هم استفاده شوند و استفاده از هر یک از دو ژن $C\beta$، بر روی ویژگی TCR تأثیر نمی‌گذارد. با این وجود، یک سلول T منفرد هرگز یک ژن C را به دیگری سوئیچ نمی‌کند. پروموترهای ژن‌های $V\beta$ که در سمت ′۵ قرار دارند، به طور هماهنگ با یک افزایندهٔ (enhancer) قوی که در سمت ′۳ ژن $C\beta2$ قرار دارد، عمل می‌کنند و این در شرایطی اتفاق می‌افتد که ژن‌های V از طریق نوترکیبی V(D)J در نزدیک ژن C قرار گیرند. این نزدیکی پروموتر به افزاینده مسئول نسخه‌برداری زیاد مختص سلول T ژن زنجیره $TCR\beta$ بازآرایی شده است. پس از اضافه و حذف نوکلئوتیدها در طی بازآرایی ژنی، در تنها



شکل ۲۰-۸ نوترکیبی ژنی زنجیره‌های α و TCRβ و بروز آنها. ترتیب نوترکیبی و رویدادهای بروز ژنی برای زنجیرهٔ TCRβ **(A)** و زنجیرهٔ TCR α **(B)** نشان داده شده است. در نمونه نشان داده شده در A، ناحیهٔ متغیر (V) زنجیرهٔ TCRβ شامل قطعات ژنی Vβ1، Dβ1 و قطعه سوم J در مجموعهٔ Jβ1 است. ناحیهٔ ثابت (C) توسط اگزون Cβ1 کد می‌شود که برای سهولت به صورت یک اگزون منفرد ترسیم شده است. توجه داشته باشید که در لوکوس زنجیره TCRβ بازآرایی با اتصال D به J آغاز شده و به دنبال آن اتصال V به DJ صورت می‌گیرد. در انسان ۱۴ قطعه Jβ شناسایی شده‌اند و تمام آنها در شکل نشان داده نشده‌اند. در مثال نشان داده شده در **B**، ناحیه V از زنجیره TCRα شامل ژن Vα1 و قطعه دوم J در مجموعه Jα است (این مجموعه از حداقل ۶۱ قطعه Jα در انسان‌ها تشکیل شده است؛ که همگی اینجا نشان داده نشده‌اند).

نیمی از سلول‌های Pre-T در حال تکامل، تعداد نوکلئوتیدهای جدید در ژن زنجیرهٔ TCRβ ضریبی از سه می‌باشد (روی یکی از دو لوکوس به ارث رسیده TCR β) و بنابراین تنها حدود نیمی از سلول‌های pre-T در حال تکامل پروتئین TCR β را بیان کنند. مرحله بعدی در تکامل سلول T، انتخاب سلول‌هایی است که اولین زنجیره پذیرنده آنتی‌ژنی را بارز می‌کنند و می‌توانند از این نقطه بازرسی عبور نمایند.

پذیرنده سلول *pre-T*

اگر یک بازآرایی موفق (یعنی در چارچوب) در ژن زنجیره TCR β در یک سلول pro-T دوگانه منفی مشخص اتفاق بیفتد، زنجیره TCR β بر سطح سلول همراه با یک پروتئین ثابت به نام pre-Tα بارز می‌شود که همراه با پروتئین‌های CD3 و ζ کمپلکس pre-TCR را شکل می‌دهد (شکل ۱۵B–۸ را ببینید). pre-TCR، سبب گزینش سلول pre-T در حال تکامل می‌شود که به صورت موفقیت‌آمیزی زنجیره β TCR را بازآرایی می‌کنند. عملکرد کمپلکس pre-TCR در تکامل سلول T مشابه کمپلکس pre-BCR حاوی زنجیره سبک جانشین در تکامل سلول B است. سیگنال‌های pre-TCR سلول‌هایی را که به طور موفقیت‌آمیزی ژن زنجیرهٔ β TCR را بازآرایی کرده‌اند انتخاب کرده و منجر به بقای این سلول‌های Pre-T شده و به بیشترین نحو در گسترش تکثیری در حین تکامل سلول T شرکت می‌کنند و انتقال از مرحلهٔ دوگانه منفی به مرحلهٔ دوگانه مثبت را در تکامل تیموسیت تحریک می‌کنند. علاوه بر این، این سیگنال‌ها، بازآرایی بیشتر لوکوس زنجیره β TCR را نیز روی الل بازآرایی نشده مهار می‌کنند. به این ترتیب، حذف آللی زنجیرهٔ β صورت می‌پذیرد (یعنی سلول‌های T بالغ یک زنجیره پذیرنده آنتی ژن را تنها از یکی از دو لوکوس زنجیرهٔ β به ارث رسیده بروز می‌دهند). همانند سلول‌های pre-B، اینکه آیا لیگاندی از طریق pre-TCR شناسایی می‌شود، هنوز روشن نشده است. انتقال سیگنال توسط pre-TCR همانند انتقال سیگنال pre-BCR ممکن است به صورت غیروابسته به لیگاند پس از تجمع موفق کمپلکس pre-TCR آغاز شود. سیگنال‌دهی pre-TCR توسط تعدادی از کینازهای سیتوزولیک و پروتئین‌های آداپتور انجام می‌شود که آنها نیز به سیگنال‌دهی TCR ارتباط دارند (فصل ۷ را ببینید). عملکرد اصلی کمپلکس pre-TCR در بلوغ سلول T با مطالعات متعدد بر روی موشهای با موتاسیون‌های ژنتیکی، مشخص شده است، که در آنها نقص هر کدام از اجزای کمپلکس pre-TCR یا ملکول‌های سیگنالینگ مرتبط (مانند زنجیره TCR β، pre-Tα، CD3 و ζ یا Lck) منجر به توقف بلوغ سلول‌های T در مرحلهٔ دوگانه منفی می‌شود. موتاسیون $CD3\varepsilon$ در انسان‌ها منجر به SCID می‌گردد (فصل ۲۱ را ببینید)، در حالی که موتاسیون LCK در انسان‌ها باعث فقدان تقریبی سلول‌های $CD4^+$ T می‌شود. به دلیل اینکه برای تکامل سلول‌های $CD4^+$ T نسبت به $CD8^+$ T در طول گزینش مثبت به سیگنال‌های قوی‌تری از LCK نیاز است که بعداً بحث می‌شود.

تیموسیت‌های دوگانه مثبت

در مرحلهٔ بعدی از بلوغ سلول T، تیموسیت‌هایی که CD4 و CD8 را بارز می‌کنند، به نام سلول‌های T دوگانه مثبت (double-positive T cells) خوانده می‌شوند. بروز CD4 و CD8 برای روندهای گزینش متعاقب آن ضروری است. بازآرایی ژن‌های زنجیره TCR α و بروز هترودیمرهای TCR $\alpha\beta$ در مرحله دوگانه مثبت $CD4^+CD8^+$ روی می‌دهد که اندکی پس از عبور Pre-TCR از مرحله بازرسی صورت می‌پذیرد (به اشکال ۱۸–۸ و ۱۹–۸ نگاه کنید). موج دوم بروز ژن RAG در مرحلهٔ انتهایی pre-T، نوترکیبی ژن TCR α را تحریک می‌کند. از آنجایی که قطعهٔ D در لوکوس TCR α وجود ندارد، بازآرایی تنها شامل اتصال قطعات V و J می‌باشد (شکل ۲۰B–۸). فراوانی قطعات J_α سبب می‌شود تا تلاش‌های متعددی برای اتصال مؤثر V-J در هرکروموزوم صورت بگیرد و در نتیجه احتمال تولید TCR $\alpha\beta$ کارا افزایش یابد. برخلاف لوکوس زنجیرهٔ β TCR که تولید پروتئین و تشکیل pre-TCR، بازآرایی بعدی را مهار می‌کند، حذف آللی در لوکوس زنجیرهٔ α ناچیز بوده یا اصلاً صورت نمی‌گیرد. بنابراین، ممکن است بازآرایی‌های مؤثر TCR α در هر دو کروموزوم انجام گیرد و در نتیجه سلول T دو زنجیرهٔ α را بروز دهد. در واقع، تا حدود ۳۰٪ سلول‌های T بالغ محیطی دو TCR مختلف با زنجیره‌های α متفاوت، اما زنجیرهٔ β یکسان در هر سلول بارز می‌کنند. این احتمال وجود دارد که تنها یکی

از دو TCR مختلف در گزینش مثبت ایجاد شده توسط MHC خودی شرکت کنند، که بعداً توضیح داده می‌شود. تنظیم نسخه‌برداری ژن زنجیرهٔ α مشابه با زنجیرهٔ β است. پروموترهایی که در سمت ′۵ هر ژن V_α قرار دارند، دارای فعالیت اندکی هستند و هنگامی که به enhancer زنجیرهٔ α که در سمت ′۳ ژن C_α قرار دارد، نزدیک می‌شوند؛ سبب نسخه‌برداری زیاد و مختص سلول T می‌گردد. بازآرایی ناموفق ژن α TCR روی هر دو کروموزوم منجر به عدم گزینش مثبت می‌گردد (بعداً بحث می‌شود). تیموسیت‌های ردهٔ سلولی $\alpha\beta$T که نتوانسته‌اند بازآرایی موفق ژن زنجیره α TCR را انجام دهند از طریق آپوپتوز می‌میرند.

بروز ژنی α TCR در اوایل مرحلهٔ دوگانه مثبت، منجر به تشکیل $\alpha\beta$ TCR کامل می‌شود که به همراه پروتئین‌های CD3 و ζ بر سطح سلول بارز می‌گردد. بروز هماهنگ پروتئینهای CD3 و ζ و به هم پیوستن کمپلکس‌های TCR دست‌نخورده، برای بروز سطحی مورد نیاز است. بازآرایی و بروز ژن α TCR در مرحله دوگانه مثبت به حذف لوکوس δ TCR که بین قطعات V (مشترک در هر دو لوکوس α و δ) و قطعات J_α قرار دارد، می‌انجامد (شکل ۶-۸ را نگاه کنید). در نتیجه، این سلول T دیگر توانایی سلول T $\gamma\delta$ شدن را ندارد و به دودمان سلول T$\alpha\beta$ متعهد شده است. بروز ژن‌های *RAG* و نوترکیبی بعدی ژن TCR پس از این مرحله بلوغ متوقف می‌شود.

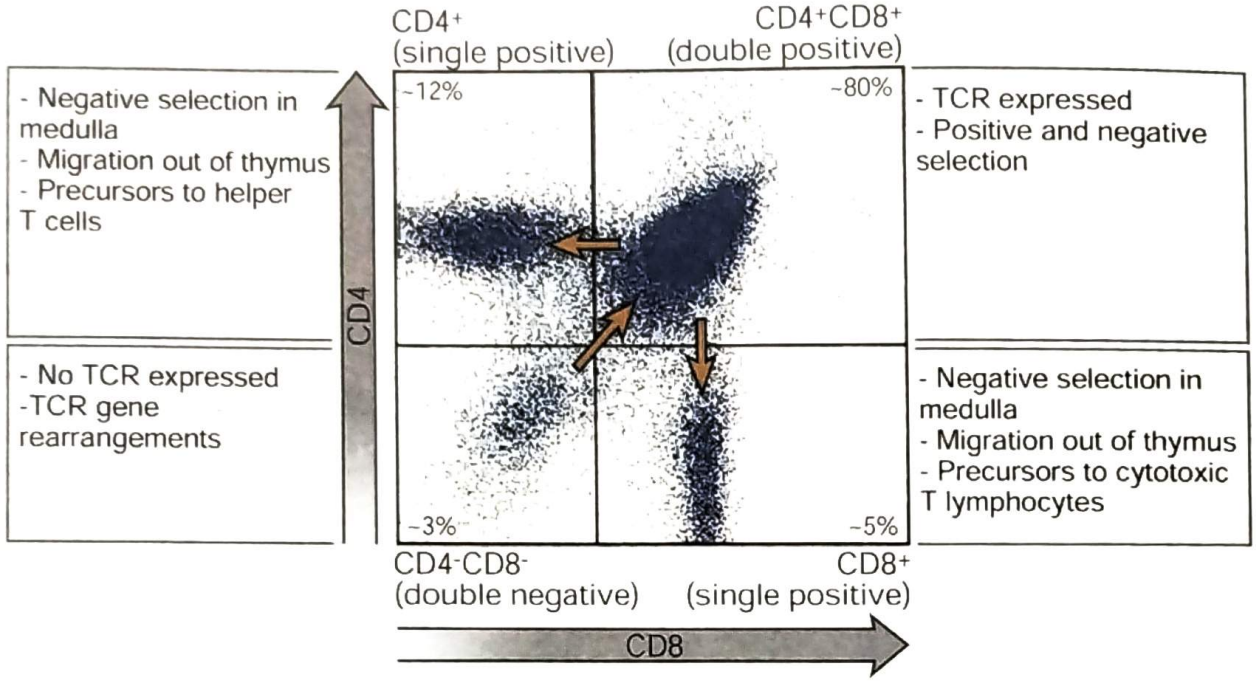
تیموسیت‌های دوگانه مثبتی که با موفقیت روندهای گزینش را طی می‌کنند به سلول‌های T $CD4^+$ یا $CD8^+$ که به نام سلول‌های T یگانه مثبت (single-positive T cells) نامیده می‌شوند، تبدیل می‌گردند. بنابراین، مراحل بلوغ سلول T در تیموس از طریق بروز CD4 و CD8 قابل تشخیص هستند (شکل ۲۱-۸). این بلوغ فنوتایپی همراه با تعهد به برنامه‌های عملکردی مختلف به محض فعال شدن در اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌باشد. سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ ویژگی‌های منحصر به فردی را در طول بلوغ کسب می‌کنند: سلول‌های $CD4^+$، قادر به تولید سایتوکاین‌های مختلف در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی و بروز مولکول‌های مجری (نظیر لیگاند CD40) می‌باشند تا لنفوسیت‌های B، DCها و ماکروفاژها را فعال کنند؛ و سلول‌های $CD8^+$ قادر به تولید مولکول‌هایی هستند که سبب کشتن سایر سلول‌ها می‌شوند. تیموسیت‌های یگانه مثبت بالغ وارد مدولای تیموس می‌شوند و سپس تیموس را ترک کرده و در بافت‌های لنفاوی محیطی مستقر می‌شوند.

روندهای گزینش در بلوغ سلول‌های $\alpha\beta$T محدود به MHC

گزینش سلول‌های T در حال تکامل به شناسایی آنتی‌ژن (کمپلکس‌های پپتید ـ MHC) در تیموس وابسته است و مسئول حفظ سلول‌های سودمند و حذف سلول‌های بالقوه مضر می‌باشد. گنجینهٔ لنفوسیت‌های T نابالغ یا گزینش نشده شامل سلول‌هایی است که ممکن است پذیرنده‌های آنها هر پپتید آنتی‌ژنی (خودی یا بیگانه) عرضه شده توسط هر مولکول MHC (خودی یا بیگانه) را شناسایی کنند. علاوه بر این، از نظر تئوری ممکن است پذیرنده‌هایی بارز شوند که هیچ کمپلکس پپتید ـ مولکول MHC را شناسایی نکنند. در هر فرد، تنها آن دسته از سلول‌های T اجرایی سودمند می‌باشند که برای پپتیدهای بیگانه عرضه شده توسط مولکول‌های MHC همان فرد اختصاصی باشند. هنگامی که تیموسیت‌های دوگانه مثبت برای اولین بار $\alpha\beta$ TCRها را بروز می‌دهند، این پذیرنده‌ها با پپتیدهای خودی (تنها، پپتیدهایی که به طور طبیعی در تیموس وجود دارند) عرضه شده توسط مولکول‌های MHC خودی (تنها، مولکول‌های MHC برای عرضه پپتیدها، در دسترس هستند)، عمدتاً در سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی در کورتکس، برخورد می‌کنند. بنابراین از بین بسیاری از TCRهای تولید شده با ویژگی‌های مختلف، آن TCR که MHC خودی را می‌شناسد می‌بایست حفظ شود، و شناسایی پپتید خودی باید در جهت حفظ اختصاصیت برای آنتی‌ژن‌های بیگانه باشد. این فرآیندها را در قسمت‌های بعدی توضیح خواهیم داد.

گزینش مثبت تیموسیت‌ها: تکامل گنجینهٔ سلول‌های T محدود به MHC خودی

گزینش مثبت فرآیندی است که در آن تیموسیت‌هایی که TCR آنها با اویدیتی پایین (ضعیف) به کمپلکس‌های MHC ـ پپتید خودی متصل می‌شود برای بقاء تحریک می‌شوند و به سلول‌های T $CD4^+$ یا T $CD8^+$ تمایز



شکل ۲۱-۸ بروز CD4 و CD8 روی تیموسیت‌ها و بلوغ سلول‌های T در تیموس. بلوغ تیموسیت‌ها می‌تواند متعاقب تغییراتی در بروز کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8 انجام شود. در شکل یک بررسی فلوسایتومتری دورنگی تیموسیت‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد CD4 و ضد CD8 نشان داده شده است که هر کدام از آنتی‌بادی‌ها به فلوروکروم‌های مختلف متصل شده‌اند. درصد تمام تیموسیت‌های شرکت‌کننده توسط هر جمعیت اصلی در یک کوادران شکل نشان داده شده است. نابالغ‌ترین زیرگروه شامل سلول‌های دوگانه منفی (double negative) $CD4^-CD8^-$ می‌باشد. پیکانها توالی بلوغ را نشان می‌دهند.

می‌یابند (شکل ۱۹-۸ را ببینید). تیموسیت‌های دوگانه مثبت بدون تحریک آنتی‌ژنی تولید می‌شوند و بروز TCR $\alpha\beta$ را آغاز می‌کنند. در کورتکس تیموس، این سلول‌های نابالغ با سلول‌های اپی تلیال مواجه می‌شوند که انواع پپتیدهای خودی را در کنار مولکولهای MHC کلاس I و کلاس II عرضه می‌کنند. شناسایی ضعیف این کمپلکس‌های MHC خودی- پپتید خودی باعث پیشبرد بقای سلول‌های T می‌شود. تیموسیت‌هایی که گیرنده آنها مولکول‌های MHC خودی را شناسایی نمی‌کنند به وسیله مسیر معمول آپوپتوز می‌میرند، این پدیده را مرگ ناشی از نادیده گرفتن می‌نامند (شکل ۱۹-۸ را ببینید).

در جریان گذر از سلولهای دوگانه مثبت به یگانه مثبت، تیموسیت‌هایی که TCRهای آنها MHC کلاس I خودی را شناسایی می‌کند، به سلولهای $CD4^-CD8^+$ و سلولهای دارای TCRهایی که MHC کلاس II خودی را شناسایی می‌کند، به سلولهای $CD4^+CD8^-$ تبدیل می‌شوند. بنابراین، این سلول‌ها به رده CD4 یا CD8 متعهد می‌گردند. دو مدل برای بیان فرآیند تعهد دودمانی ارائه شده‌اند که در نتیجه آن گیرنده‌های کمکی به صورت مناسبی با TCR هایی که نوع خاص مولکول‌های MHC را شناسایی می‌کنند متصل می‌شوند. مدل stochastic (اتفاقی) یا probabilistic (احتمالی) پیشنهاد می‌کند که تعهد سلول‌های T نابالغ به سمت هر کدام از رده‌ها به احتمال تصادفی سلول‌های دوگانه مثبت در حال تمایز به تیموسیت $CD8^+$ یا $CD4^+$ وابسته است. در این مدل یک سلول $CD8^+$ T یگانه مثبت تازه تولید شده که دارای TCRای است که قادر به شناسایی MHC کلاس I و پپتید خودی در تیموس با میل اتصالی کم می‌باشد بقا می‌یابد چرا که این سلول می‌تواند پذیرنده کمکی CD8 را به کار گیرد، اما یک سلول $CD8^+$ T تازه تولید شده که TCR آن فقط MHC کلاس II و پپتید خودی را با میل اتصالی کم شناسایی می‌کند بقا نمی‌یابد به علت اینکه پذیرنده کمکی آن در تحریک

TCR این سلول T کمکی نمی‌کند. به طور مشابه، فرض می‌شود که فقط سلول‌های $CD4^+$ T یگانه مثبتی که TCRهای آنها قادر به شناسایی MHC کلاس II و پپتید خودی (و نه MHC کلاس I و پپتید خودی) با میل اتصالی کم می‌باشند جهت گزینش مثبت در این مدل تصادفی زنده می‌مانند.

یک نگرش جایگزین و مقبول‌تر این است که فرآیند تعهد دودمانی مرتبط با انتخاب مثبت به وسیله سیگنال‌های اختصاصی ایجاد می‌شود که سلول T دوگانه مثبت را برای اینکه $CD4^+$ یا $CD8^+$ بشود، آموزش می‌دهد. مدل‌های آموزشی پیشنهاد می‌کند که TCR های محدود به MHC کلاس I و II سیگنال‌های مختلفی ایجاد می‌کنند که به صورت فعال بروز کمک‌گیرنده مناسب را القاء کرده و بروز کمک‌گیرنده دیگر را کم می‌کند. مشخص شده است که سلول‌های دوگانه مثبت در مرحله‌ای مقادیر زیاد CD4 و مقادیر کم CD8 را بیان می‌کنند. اگر TCR روی این سلول محدود به MHC کلاس I باشد زمانی که MHC کلاس I و پپتید خودی مناسب را شناسایی کند یک سیگنال ضعیف دریافت می‌کند به علت اینکه مقادیر کمک گیرنده CD8 کم بوده و به علاوه CD8 در مقایسه با CD4 ارتباط کمتری با تیروزین کیناز LCK دارد. این سیگنال ضعیف فاکتورهای نسخه‌برداری مانند RUNX3 را فعال می‌کند که فنوتیپ سلول T $CD8^+$ را از طریق تنظیم بروز ژن CD8 و با خاموش کردن ژن CD4 حفظ می‌کند. در مقابل، اگر TCR روی سلول محدود به MHC کلاس II باشد، زمانی که با MHC-II برخورد می‌کند سیگنال قوی‌تری دریافت می‌کند زیرا مقدار CD4 زیاد بوده و CD4 ارتباط مناسبی با LCK دارد. این سیگنال‌های قوی فاکتور نسخه‌برداری GATA3 را، که سلول‌ها را به سمت CD4 متعهد می‌کند فعال کرده و باعث افزایش بروز یک سرکوبگر به نام Thpok می‌شود که از بروز ژن‌های به وجود آورندهٔ سلول‌های T $CD8^+$ جلوگیری می‌کند.

پپتیدهای متصل به مولکول‌های MHC بر سطح سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی، نقش اساسی در گزینش مثبت ایفا می‌کنند. در فصل ۶ شرح دادیم که چطور مولکول‌های MHC که بر سطح سلول بارز می‌شوند همیشه حاوی پپتیدهای متصل هستند. این پپتیدهای همراه MHC بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) تیموسی، احتمالاً در گزینش مثبت دو نقش اصلی دارند: اول این که آنها بروز مولکول‌های MHC پایدار سطح سلول را افزایش می‌دهند و دوم این که ممکن است بر ویژگی‌های سلول‌های T گزینش شده، تأثیر بگذارند. از نتایج مطالعات تجربی مختلف مشخص شده است که برخی پپتیدها بهتر از سایرین از انتخاب مثبت حمایت می‌کنند و پپتیدهای مختلف از نظر گنجینه سلول T که گزینش می‌کنند با هم متفاوتند. این نتایج نشان‌دهندهٔ آن است که شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن و نه فقط شناسایی MHC در گزینش مثبت دارای نقش می‌باشد. در فصل ۶ زیرواحد پروتئازومی منحصر به فردی به نام β5t شرح داده شده است که فقط در سلول‌های اپی‌تلیال قشری تیموس در پروتئازوم‌هایی به نام تیموپروتئازوم بارز می‌شود. این پروتئازوم‌ها که از نظر عملکردی تغییر یافته هستند، پپتیدهای خودی منحصر به فردی را تولید می‌کنند که به گزینش مثبت به واسطه MHC کلاس I بارز شده بر روی سلول‌های اپی‌تلیال قشری تیموس کمک می‌کنند. به طور مشابه، کاتپسین V، معادل انسانی کاتپسین L موشی، به طور اختصاصی بر روی سلول‌های اپی‌تلیال کورتکس بیان می‌شود و پپتیدهای منحصر به فرد متصل شونده به MHC کلاس II را تولید می‌کنند که این پپتیدها نیز در گزینش مثبت در کورتکس تیموس استفاده می‌شوند. شواهدی از موش‌های حذف ژن شده و پلی‌مورفیسم‌های انسانی در ژن کد کننده β5t وجود دارد که نشان می‌دهد تولید پپتیدهای منحصر به فرد در کورتکس تیموس احتمال خودواکنش‌گری را در گنجینه سلول‌های Tای که گزینش مثبت شده‌اند کاهش می‌دهد.

این مدل گزینش مثبت که براساس شناسایی ضعیف آنتی‌ژنهای خودی استوار است، یک سؤال اساسی را مطرح می‌کند: چگونه گزینش مثبتی که توسط شناسایی ضعیف آنتی‌ژنهای خودی ایجاد می‌شود، یک گنجینه از سلول‌های T بالغ اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های بیگانه ایجاد می‌کند؟ پاسخ احتمالی این است که گزینش مثبت به بسیاری از کلون‌های سلول T مختلف اجازه بقا می‌دهد و بسیاری از این سلول‌های T که پپتیدهای خودی را با میل پیوندی کم شناسایی می‌کنند، بعد از بلوغ پپتیدهای بیگانه را با میل اتصالی بالا و کافی شناسایی کرده و فعال می‌شوند و پاسخ‌های ایمنی مفید را تولید می‌کنند.

گزینش منفی تیموسیت‌ها: تحمل مرکزی

تیموسیت‌هایی که پذیرنده آنها کمپلکس‌های MHC- پپتید در تیموس را با اویدیتی بالا شناسایی می‌کنند دچار آپوپتوز شده (گزینش منفی نامیده می‌شود) یا به سلول‌های T تنظیمی تمایز می‌یابند (شکل ۱۹-۸ را ببینید). در میان سلول‌های T دوگانه مثبت که در تیموس تولید شده‌اند برخی ممکن است TCR هایی بیان کنند که آنتی‌ژن‌های خودی را با افینیتی بالا شناسایی کنند. پپتیدهایی که در تیموس وجود دارند، پپتیدهای خودی هستند و از آنتی‌ژن‌های پروتئینی که به طور گسترده‌ای در بدن وجود دارند و برخی پروتئین‌ها که تصور می‌شود که به بافت‌های خاصی محدود هستند، مشتق شده‌اند (به یاد بیاورید که میکروب‌هایی که از راه‌های معمول مانند اپی‌تلیال وارد بدن می‌شوند به دام افتاده و به گره‌های لنفی منتقل می‌شوند و تمایلی به ورود به تیموس ندارند). در سلول‌های T نابالغ، نتیجه اصلی شناسایی آنتی‌ژن با اویدیتی بالا، آپوپتوز را تحریک کرده و به مرگ یا حذف سلولها می‌انجامد. بنابراین، تیموسیت‌های نابالغی که پذیرنده‌های با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی را بارز می‌کنند، می‌میرند و منجر به گزینش منفی گنجینه سلول T می‌گردند. این فرایند، سلول‌های T خود واکنشگر خطرناک را حذف می‌کند و یکی از مکانیسم‌های تحمل خودی است که موجب می‌شود که سیستم ایمنی به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی پاسخ ندهد، پدیده‌ای که تحمل به خود نامیده می‌شود. تحملی که در لنفوسیت‌های نابالغ با شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در اندام‌های لنفاوی زایا (یا مرکزی) القاء می‌شود، تحمل مرکزی (central tolerance) نامیده می‌شود تا از تحمل محیطی (peripheral tolerance) که در لنفوسیت‌های بالغ و توسط آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های محیطی القاء می‌شود، قابل تشخیص باشد. مکانیسم‌ها و اهمیت فیزیولوژیک تحمل ایمونولوژیک با جزئیات بیشتر در فصل ۱۵ بحث خواهد شد.

حذف سلول‌های T خودواکنش‌گر نابالغ ممکن است هم در مرحله دوگانه مثبت در کورتکس و هم در سلول‌های T یگانه مثبت تازه به وجود آمده در مدولا رخ دهد. سلول‌های APC تیموسی که واسطه گزینش منفی هستند، در مرحله دوگانه مثبت سلول‌های اپی‌تلیال کورتکس تیموس می‌باشند (که گزینش مثبت را نیز میانجی‌گری می‌کنند). گزینش منفی تیموسیت‌های یگانه مثبت ممکن است توسط سلول‌های دندریتیک مشتق از مغز استخوان و ماکروفاژها که هر دو به وفور در مدولا یافت می‌شوند و همچنین سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموسی انجام گیرد. سلول‌های T یگانه مثبت توسط کموکاین‌ها به مدولای تیموس کشیده می‌شوند. در مدولا، سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس یک پروتئین هسته‌ای به نام **AIRE** (**تنظیم کننده خودایمنی autoimmune regulator**) را بارز می‌کنند که بروز سطح اندکی از آنتی‌ژن‌های بسیاری که به طور طبیعی فقط در اندام‌های محیطی اختصاصی بارز می‌شوند (به اصطلاح آنتی‌ژن‌های محدود به ساخت) را القا می‌کند. بروز وابسته به AIRE آنها در تیموس این آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت را برای عرضه به سلول‌های T نابالغ در دسترس قرار می‌دهد، و حذف (گزینش منفی) این سلول‌ها را تسهیل می‌کند. یک موتاسیون در ژن کدکننده AIRE منجر به یک سندرم پلی‌اندوکرین خودایمن می‌شود که اهمیت AIRE در ایجاد تحمل مرکزی به آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت را پررنگ می‌سازد (فصل ۱۵ را ببینید).

مکانیسم گزینش منفی در تیموس، القاء مرگ به وسیلهٔ آپوپتوزیس است. برخلاف پدیده مرگ پیش‌بینی شده (یا بر اثر اهمال [neglect]) که در غیاب گزینش مثبت ایجاد می‌شود، در گزینش منفی، هنگامی که TCR تیموسیت‌های نابالغ با میل پیوندی بالا به آنتی‌ژن متصل می‌شود، به طور فعال سیگنال‌های تحریک‌کننده مرگ را تولید می‌کند. ممکن است یک پروتئین پروآپوپتوتیک به نام BIM از طریق سیگنال TCR القا شود که، احتمالاً نقش مهمی در آپوپتوز تیموسیت در حین گزینش منفی بازی می‌کند (فصل ۱۵). همچنین مشخص است در حالی که آنتی‌ژن‌های با اویدیتی بالا که توسط سلول‌های T نابالغ شناسایی می‌شوند آپوپتوز را القاء می‌کنند شناسایی مشابه آنها توسط لنفوسیت‌های بالغ همراه با سیگنال‌های دیگر، پاسخ‌های سلول T تکثیری را ایجاد می‌کند (فصل ۹ را ببینید). اساس بیوشیمیایی این تفاوت اساسی در پاسخ‌های سلول‌های نابالغ و بالغ مشخص نشده است.

شناسایی آنتی‌ژنهای خودی در تیموس همچنین باعث تولید جمعیتی از سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$

می‌شود که جلوی واکنش‌های خودایمن را می‌گیرند (به فصل ۱۵ نگاه کنید). هنوز معلوم نیست که چه فاکتورهایی انتخاب بین دو سرنوشت سلول‌های T نابالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را با اویدیتی بالا شناسایی می‌کنند تعیین می‌کنند، این دو سرنوشت حذف سلول‌های T نابالغ و یا تکامل سلول‌های T تنظیمی است. یک احتمال این است که سیگنال‌های ضعیف، گزینش مثبت تیموسیت‌ها، سیگنال‌های قوی گزینش منفی، و سیگنال‌های حد واسط تمایز به Treg را القا می‌کنند. اما اینکه چطور سطح سیگنال‌ها کنترل می‌گردد و چگونه سرنوشت سلول‌های T در حال تکامل را تحت تأثیر قرار می‌دهد مشخص نیست. در حالی که CD28 برای تکامل سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T نیاز نیست، این پذیرنده کمک تحریکی برای تولید برخی از Treg‌ها در تیموس مورد نیاز می‌باشد.

لنفوسیت‌های Tγδ

تیموسیت‌های بارزکننده TCR γδ و αβ رده‌های جداگانه با یک پیش‌ساز مشترک هستند. در تیموسیت‌های جنینی، اولین بازآرائی‌های ژنی TCR در لوکوس‌های γ و δ اتفاق می‌افتند. نوترکیبی لوکوس‌های γ و δ TCR با الگویی مشابه با بازآرایی ژنی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی دیگر صورت می‌گیرد، با این وجود به نظر می‌رسد که ترتیب بازآرایی‌ها، محدودیت کمتری نسبت به سایر لوکوس‌ها دارد. در سلول‌های T دوگانه منفی در حال تکامل بازآرایی لوکوس‌های δ یا γ و TCR β از ابتدا ممکن است. اگر یک سلول قبل از اینکه بازآرایی β TCR را شروع کند بازآرایی موفق لوکوس δ و TCRγ را داشته باشد وارد دودمان سلول Tγδ می‌شود. این حالت در ۱۰٪ سلول‌های T دوگانه منفی در حال تکامل رخ می‌دهد. در ۹۰٪ موارد بازآرایی مؤثر ژن TCR β ابتدا رخ می‌دهد. در این حالت، سیگنال‌دهی pre-TCR این سلول‌ها را برای بلوغ به سمت دودمان سلول Tαβ پیش می‌برد و حذف نهایی TCRδ در حین بازآرایی TCRα (به دلیل اینکه TCRδ در داخل لوکوس TCRα قرار دارد)، منجر به تعهد برگشت‌ناپذیر به ردهٔ αβ می‌شود.

از لحاظ تئوری، تنوع گنجینهٔ سلول γδ T حتی بیشتر از تنوع گنجینهٔ سلول αβ T است، که بخشی از آن به این دلیل است که توالی‌های سیگنال نوترکیبی هپتامر ـ نونامر مجاور قطعات D سبب اتصال D با D می‌شوند. به هر حال برخلاف انتظار، میزان واقعی تنوع TCRهای γδ بارزشده بسیار محدود می‌باشد زیرا تنها تعداد کمی از قطعات V، D و J برای استفاده سلول‌های γδ T بالغ در دسترس هستند، که دلایل این امر شناخته نشده است. این تنوع محدود، مشابه تنوع محدود زیرگروه B-1 لنفوسیت‌های B است و این تصور را در ذهن ایجاد می‌کند که سلول‌های γδT به عنوان خط دفاعی اولیه علیه تعداد محدودی از میکروب‌های شایع در سدهای اپی‌تلیال عمل می‌کنند. عملکرد سلول‌های γδT در فصل ۱۰ شرح داده می‌شود.

جمعیت‌های دیگری به نام سلول‌های NKT و سلول‌های MAIT نیز در تیموس تکامل می‌یابند. این سلول‌ها نیز در فصل ۱۰ شرح داده خواهند شد.

خلاصه

- لنفوسیت‌های B و T از یک پیش‌ساز مشترک مشتق شده از مغز استخوان منشأ می‌گیرند که به تولید رده لنفوسیتی متعهد شده است. بلوغ اولیه از طریق تکثیر سلولی القاء شده توسط سایتوکاین‌ها، عمدتاً IL-7 مشخص می‌گردد.
- فاکتورهای نسخه‌برداری بیان ژن‌های مختص دودمان را القاء نموده و باعث بازشدن لوکوس‌های ژن گیرنده آنتی‌ژنی می‌شوند.
- بروز اولیه پیش‌پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی بعدی برای بقاء، گسترش و بلوغ لنفوسیت‌های در حال تکامل و روندهای گزینشی که به ایجاد گنجینهٔ متنوع از ویژگی‌های آنتی‌ژنی سودمند می‌انجامد، ضروری است.
- پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B و T توسط تعداد محدودی قطعات ژنی کد می‌شوند که در لوکوس‌های پذیرنده آنتی‌ژنی در ژرم‌لاین از هم فاصله دارند، اما در سلول‌های B و T به صورت سوماتیک بازآرایی شده‌اند. تشکیل شده‌اند.
- لوکوس‌های جداگانهٔ کدکنندهٔ زنجیره سنگین ایمونوگلبولین (Ig)، زنجیره سبک Igκ، زنجیره سبک Igλ، زنجیرهٔ TCRβ، زنجیره‌های α و TCR δ و زنجیره

TCRγ وجود دارند. این لوکوس‌ها شامل قطعات V، J و فقط در لوکوس زنجیره سنگین Ig و لوکوس‌های β و δ TCR حاوی قطعه ژنی D می‌باشند. در نوترکیبی سوماتیک هر دو لوکوس Ig و TCR، اتصال قطعات D و J (در لوکوس‌های حاوی قطعات D) و به دنبال آن اتصال قطعهٔ V به قطعات DJ نوترکیب شده در این لوکوس‌ها یا اتصال مستقیم V به J در سایر لوکوس‌ها، صورت می‌پذیرد.

- این روند نوترکیبی سوماتیک ژنی، با واسطهٔ یک کمپلکس آنزیمی ریکامبیناز که از اجزاء RAG1 و RAG2 مختص لنفوسیت تشکیل شده است، انجام می‌گیرد.
- تنوع گنجینه‌های آنتی‌بادی و TCR، به کمک ترکیب قطعات متعدد ژنی V، D و J ژرم‌لاین و تنوع اتصالی تولیدشده از طریق اضافه‌شدن یا برداشت اتفاقی نوکلئوتیدها به جایگاه‌های نوترکیبی، حاصل می‌شود. این مکانیسم‌ها، بیشترین تنوع را در نواحی اتصال که تشکیل‌دهندهٔ سومین ناحیهٔ بسیار متغیر در هر دو پلی‌پپتید آنتی‌بادی و TCR هستند، ایجاد می‌کنند.
- بلوغ سلول B در مراحلی که با الگوهای مختلف نوترکیبی ژن‌های Ig و بروز آن‌ها مشخص می‌شوند، اتفاق می‌افتد. ژن‌های Ig در ابتدایی‌ترین پیش‌سازهای سلول B که سلول‌های pro-B نامیده می‌شوند، در فرم ژرم‌لاین وجود دارند و بازآرایی D به J در لوکوس‌های زنجیرهٔ سنگین Ig رخ می‌دهد.
- در تغییر از pro-B به سلول pre-B، نوترکیبی V-D-J در لوکوس زنجیرهٔ IgH کامل می‌شود، و اگزون‌های ناحیهٔ μC از RNA زنجیره سنگین با اگزون VDJ برش و وصل مجدد پیدا می‌کنند تا mRNA بالغ تولید شود که به صورت پروتئین زنجیره سنگین μ ترجمه می‌گردد. از طرق جفت‌شدن زنجیره μ با جانشین زنجیره سبک غیرمتغیر و همراه‌شدن آنها با مولکول‌های Igα و Igβ انتقال‌دهنده سیگنال، پذیرنده سلول pre-B تشکیل می‌شود. این پذیرنده واسطه انتقال سیگنال‌هایی است که بازآرایی آلل دیگر زنجیره سنگین را مهار می‌کند (حذف آللی).
- در مرحله سلول B نابالغ، نوترکیبی‌های V-J در لوکوس‌های κ یا λ اتفاق می‌افتند و پروتئین‌های زنجیره سبک بارز می‌شوند. زنجیره‌های سبک و سنگین به هم متصل می‌شوند تا مولکول IgM کامل را ایجاد کرده و بر سطح سلول بارز نمایند. سلول‌های B نابالغ مغز استخوان را ترک کرده و در بافتهای لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند تا بلوغ خود را کامل کنند. در مرحلهٔ سلول B بالغ، سنتز هر دو زنجیره سنگین μ و δ در هر سلول B با واسطه برش و وصل متناوب نسخه‌های RNA اولیه زنجیره سنگین اتفاق می‌افتد و در نتیجه IgM و IgD غشایی بارز می‌شوند.
- در طی بلوغ لنفوسیت B، سلول‌های B نابالغ بارزکننده پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با میل بالا ویژه آنتی‌ژن‌های خودی موجود در مغز استخوان، ژن‌های پذیرنده خود را ویرایش می‌کنند و یا حذف می‌شوند.
- بلوغ سلول T در تیموس در مراحلی انجام می‌گیرد که از طریق بروز پذیرنده آنتی‌ژنی، مولکول‌های کمک‌پذیرنده CD4 و CD8 قابل تشخیص هستند. ابتدایی‌ترین رده T مهاجر به تیموس قادر به بروز TCRها یا مولکول‌های CD4 یا CD8 نمی‌باشند. تیموسیت‌های در حال تکامل ابتدا در قسمت خارجی کورتکس جای می‌گیرند و متحمل فرایندهای تکثیر و بازآرایی‌های ژن‌های TCR، بروز مولکول‌های CD3، TCR، CD4 و CD8 می‌گردند.
- در مرحله pre-T، تیموسیت‌ها دوگانه منفی باقی می‌مانند اما نوترکیبی V-D-J در لوکوس زنجیره β TCR کامل می‌گردد، و پلی‌پپتید زنجیره β تولید می‌شود. زنجیرهٔ TCRβ همراه با پروتئین نامتغیر pre-Tα، pre-TCR را تشکیل می‌دهد، که سیگنال‌هایی را انتقال می‌دهد که بازآرایی آلل دیگر زنجیرهٔ β را مهار کرده (حذف آللی) و بروز CD4 و CD8 را سبب می‌شوند. در مرحله $CD4^+CD8^+$ (دوگانه مثبت)، نوترکیبی‌های V-J در لوکوس α اتفاق می‌افتند و پلی‌پپتید زنجیره α را تولید کرده و میزان کمی از TCRها بر سطح سلول بارز می‌شوند.
- گزینش مثبت تیموسیت‌های TCR$\alpha\beta$ $CD4^+$ $CD8^+$ نیاز به شناسایی با اویدیتی پایین کمپلکس‌های پپتید - MHC دارد. هنگامی تیموسیت‌های TCR$\alpha\beta$ بالغ

می‌شوند، به سمت مدولا حرکت کرده و یا $CD4^+ CD8^-$ و یا $CD8^+ CD4^-$ می‌شوند. تعهد همراه با گزینش مثبت اتفاق می‌افتد و نتیجهٔ آن سازگاری TCRهای شناسایی کنندهٔ MHC کلاس I با بروز CD8 و عدم حضور CD4 می‌باشد. TCRهایی که مولکول‌های MHC کلاس II را شناسایی می‌کنند با بروز CD4 و فقدان بروز CD8 سازگار هستند.

- گزینش منفی تیموسیت‌های دوگانه مثبت $TCR\alpha\beta$ $CD4^+ CD8^+$ هنگامی اتفاق می‌افتد که این سلول‌ها با اویدیتی بالا آنتی‌ژن‌های با غلظت بالا را در تیموس شناسایی کنند. این روند مسئول تحمل به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی است.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

T Cell Development

Boehm T, Swann JB. Thymus involution and regeneration: two sides of the same coin? *Nat Rev Immunol.* 2013;13:831–838.

Carpenter AC, Bosselut R. Decision checkpoints in the thymus. *Nat Immunol.* 2010;11:666–673.

De Obaldia ME, Bhandoola A. Transcriptional regulation of innate and adaptive lymphocyte lineages. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:607–642.

Gascoigne NR, Rybakin V, Acuto O, Brzostek J. TCR signal strength and T cell development. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2016;32:327–348.

Hogquist KA, Jameson SC. The self-obsession of T cells: how TCR signaling thresholds affect fate 'decisions' and effector function. *Nat Immunol.* 2014;15:815–823.

Inglesfield S, Cosway EJ, Jenkinson WE, Anderson G. Rethinking thymic tolerance: lessons from mice. *Trends Immunol.* 2019;40:279–291.

*Kappler JW, Roehm N, Marrack P. T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell.* 1987;49:273–280; and Kisielow P, Bluthmann H, Staerz UD, et al. Tolerance in T-cell-receptor transgenic mice involves deletion of nonmature $CD4^+8^+$ thymocytes. *Nature.* 1988;333:742–746. *(The first studies demonstrating that a mechanism of T cell tolerance is through deletion of developing self-antigen specific T cells in the thymus.)*

Klein L, Robey EA, Hsieh CS. Central $CD4^+$ T cell tolerance: deletion versus regulatory T cell differentiation. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:7–18.

Rodewald HR. Thymus organogenesis. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:355–388.

Rothenberg EV. Programming for T-lymphocyte fates: modularity and mechanisms. *Genes Dev.* 2019;33:1117–1135.

Takahama Y, Ohigashi I, Baik S, Anderson G. Generation of diversity in thymic epithelial cells. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:295–305.

Taniuchi I. CD4 helper and CD8 cytotoxic T cell differentiation. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:579–601.

MicroRNAs and Lymphocyte Development

Mehta A, Baltimore D. MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:279–294.

Simpson LJ, Ansel KM. MicroRNA regulation of lymphocyte tolerance and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125:2242–2249.

Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: basic principles. *Cell.* 2009;136:26–36.

Early B Cell Development and V(D)J Recombination

Carmona LM, Schatz DG. New insights into the evolutionary origins of the recombination-activating gene proteins and V(D)J recombination. *FEBS J.* 2017;284:1590–1605.

Clark MR, Mandal M, Ochiai K, Singh H. Orchestrating B cell lymphopoiesis through interplay of IL-7 receptor and pre-B cell receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:69–80.

*Dreyer WJ, Bennett JC. The molecular basis of antibody formation: a paradox. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1965;54:864–869. *(The hypothesis by Dreyer and Bennett that antibody genes are made up of germline gene segments that need to recombined in B cells paved the way for the eventual studies almost a decade later that established V(D)J recombination as the mechanism by which antibody diversity is generated.)*

Kreslavsky T, Wong JB, Fischer M, et al. Control of B-1a cell development by instructive BCR signaling. *Curr Opin Immunol.* 2018;51:24–31.

Lin SG, Ba Z, Alt FW, Zhang Y. Rag chromatin scanning during V(D)J recombination and chromatin loop extrusion are related processes. *Adv Immunol.* 2018;139:93–135.

*Schatz DG, Oettinger MA, Baltimore D. The V(D)J recombination activating gene, *RAG-1*. *Cell.* 1989;59:1035–1048. *(This study described the molecular cloning and identification of the enzyme that mediates V(D)J recombination.)*

*Tonegawa S, Steinberg C, Dube S, Bernardini A. Evidence for somatic generation of antibody diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974;71:4027–4031. *(This study established that immunoglobulin gene segments exist and are physically separate in nonlymphoid cells but are recombined in B lymphocytes, thus establishing that antibody diversity is generated by gene recombination. This work led to a Nobel prize for Susumu Tonegawa. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1987/tonegawa/lecture.)

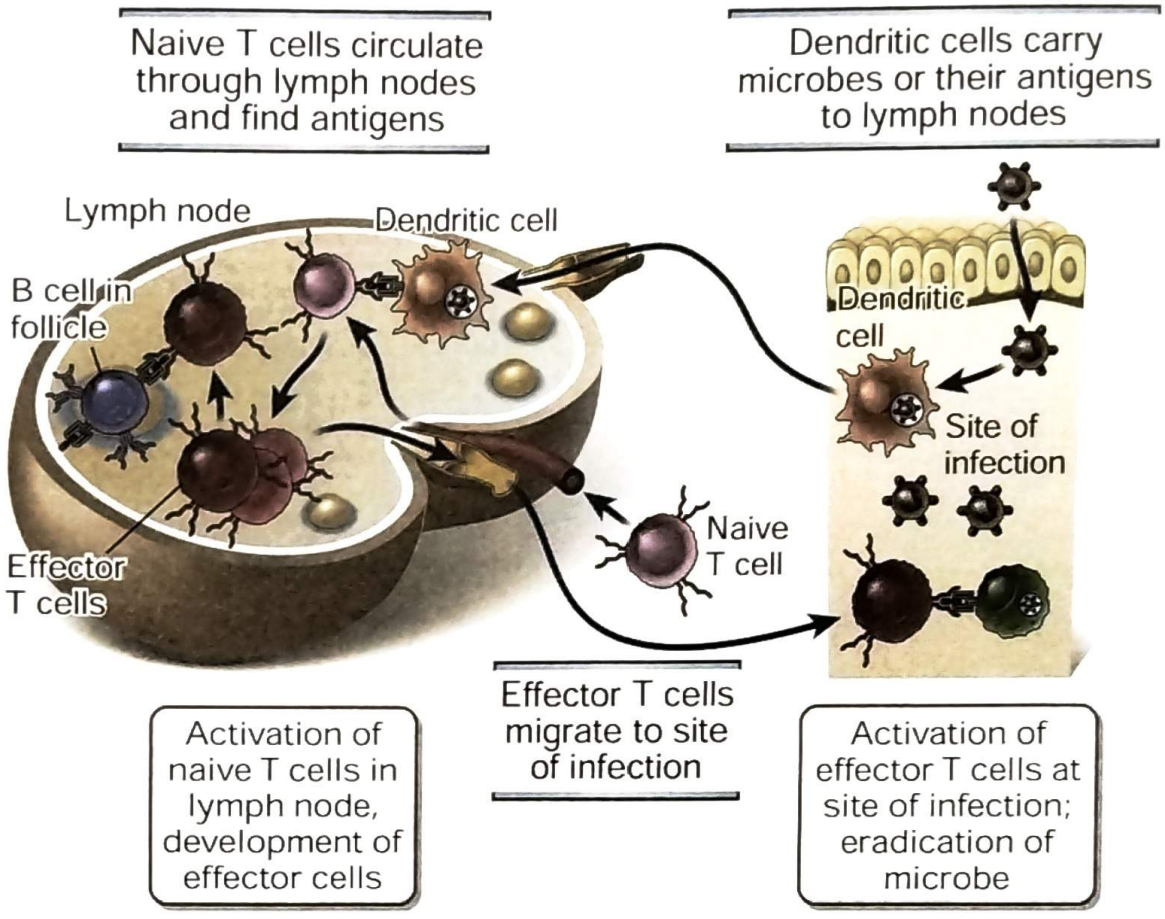


فصل ۹

فعال‌شدن لنفوسیت‌های T

مروری بر فعال‌شدن لنفوسیت‌های T ۳۲۴
سیگنال‌های لازم برای فعال‌شدن لنفوسیت T ۳۲۶
شناسایی آنتی‌ژن ۳۲۷
نقش تحریک کمکی در فعال‌شدن سلول T ۳۲۷
پاسخ‌های عملکردی لنفوسیت‌های T ۳۳۳
تغییرات مولکول‌های سطحی طی فعال‌شدن سلول T ۳۳۴
سایتوکاین‌ها در فعال‌شدن سلول T ۳۳۵
گسترش کلونی سلول‌های T ۳۳۸
تمایز سلول‌های T فعال شده به سلول‌های مجری ۳۴۰
تکامل و ویژگی‌های سلول‌های T خاطره‌ای ۳۴۰
کاهش پاسخ‌های سلول T ۳۴۳
خلاصه ۳۴۴

مراحل مختلف در فرایند فعال شدن سلول T، از یک جمعیت کوچک لنفوسیت‌های بکر اختصاصی برای هر نوع آنتی‌ژن، تعداد زیادی سلول‌های مجری با ویژگی مشابه را تولید می‌کنند که در جهت حذف آن آنتی‌ژن و تولید سلول‌های خاطره‌ای با عمر طولانی عمل می‌کنند تا بتوانند به سرعت علیه آنتی‌ژن در صورتی که بدن مجدداً با آن مواجه شده باشد، پاسخ دهند. یک مشخصه اصلی پاسخ سلول T همچون همه پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، اختصاصی‌بودن زیاد برای آنتی‌ژنی می‌باشد که پاسخ را تحریک می‌نماید. فعال‌شدن اولیه سلول‌های T بکر و همچنین فازهای اجرائی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو با واسطه سلول T، از طریق شناسایی آنتی‌ژن توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های T القاء می‌شود. در فصل ۶ ویژگی سلول‌های T برای قطعات پپتیدی مشتق از آنتی‌ژن‌های پروتئینی که به MHC خودی متصل و بارز می‌شوند، توصیف شد. در فصل ۷ پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و سایر مولکول‌های سلول‌های T که در فعال‌شدن این سلول‌ها توسط آنتی‌ژن‌ها و سیگنال‌های بیوشیمیایی آغاز شده توسط این پذیرنده‌ها دخیل می‌باشند، شرح داده شد. در این فصل ما پاسخ‌های عملکردی سلول T را توضیح خواهیم داد. در ابتدا با مرور مختصری از فعال‌شدن سلول T شروع خواهیم کرد و سپس در رابطه با نقش کمک محرک‌ها و سایر سیگنال‌های تولید شده توسط APC های دخیل در فعال‌شدن سلول T بحث خواهد شد و توالی وقایع تکثیر و تمایز زمانی که سلول‌های $T\,CD4^+$ و $T\,CD8^+$ آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی می‌کنند، شرح داده می‌شود. تولید و اعمال اجرایی سلول‌های $T\,CD4^+$ و $T\,CD8^+$ با جزئیات بیشتر در فصل ۱۰ و فصل ۱۱ توصیف می‌شوند. بنابراین هر سه فصل ۹، ۱۰ و ۱۱ بیولوژی فعال شدن و عملکرد لنفوسیت‌های T در پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول را پوشش می‌دهند.

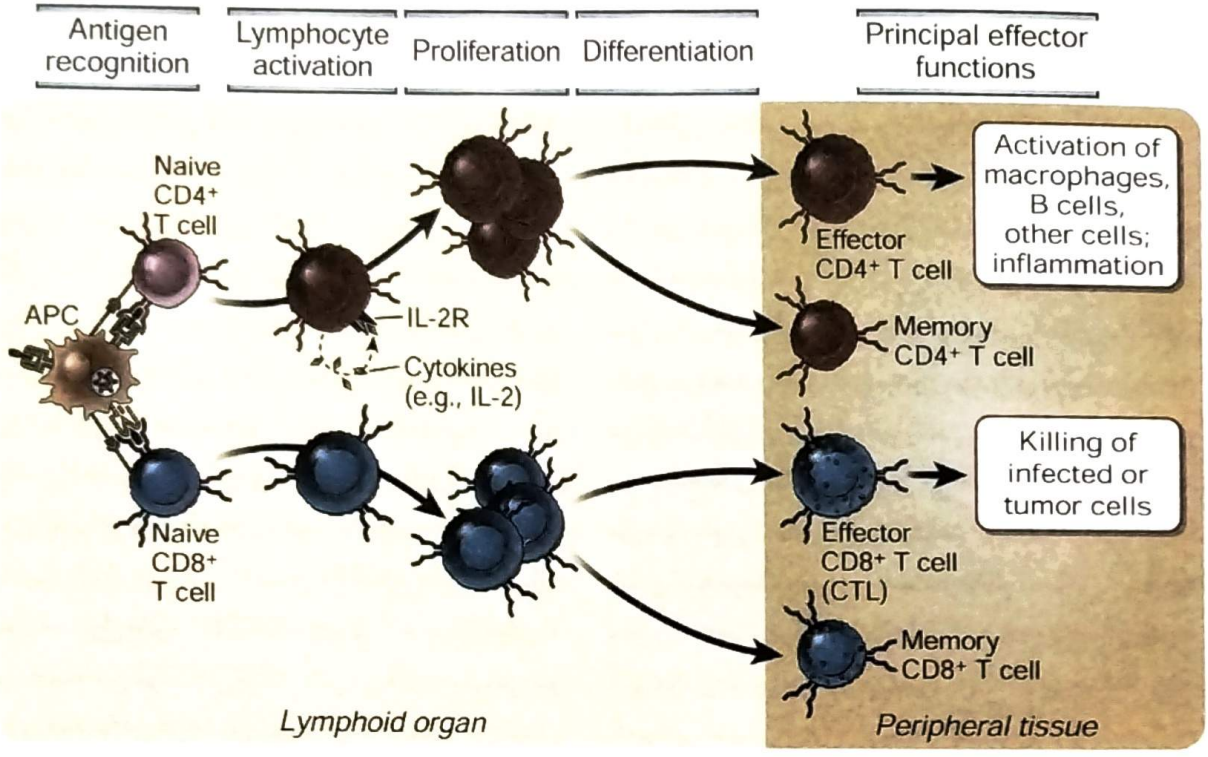


شکل ۱ـ۹. فعال‌شدن سلولهای T بکر و مجری توسط آنتی‌ژن. آنتی‌ژنهایی که توسط سلولهای دندریتیک به گره‌های لنفی حمل می‌شوند، به وسیلهٔ لنفوسیتهای T بکر که از بین این گرههای لنفی بازگردش پیدا می‌کنند، شناسایی می‌شوند. سلولهای T فعال می‌شوند تا به سلولهای مجری تمایز پیدا کنند که ممکن است برای کمک کردن به لنفوسیت‌های B در اندام‌های لنفاوی باقی بمانند یا به محل‌های عفونت مهاجرت کنند، جایی که سلولهای مجری دوباره به وسیلهٔ آنتی‌ژنها فعال می‌شوند و اعمال مختلفی نظیر فعال‌کردن ماکروفاژها را انجام می‌دهند.

مروری بر فعال‌شدن لنفوسیت‌های T

در پاسخ‌های ایمنی، لنفوسیت‌های T باید آنتی‌ژن یکسانی را در دو مرحله شناسایی کنند: ابتدا برای آغاز پاسخ، و سپس جهت انجام عملکردهای اجرایی. آنتی‌ژن سلول‌های بکر را در جهت تکثیر و تمایز به سلول‌های مجری و خاطره فعال می‌کند. در ادامه، سلول‌های T مجری جهت انجام عملکردهایی که منجر به از بین بردن منبع آنتی‌ژنی (سلول‌های آلوده و یا تومورها) می‌شوند، توسط همان آنتی‌ژن فعال می‌شوند. همان‌طور که در ادامه بحث خواهد شد، شرایط لازم جهت انجام این دو رویداد فعال‌شدن، از نظر سلول‌های APC درگی رو سایر سیگنال‌های مورد نیاز، متفاوت هستند.

فعال‌شدن اولیه لنفوسیت‌های T بکر عمدتاً در اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) رخ می‌دهد. در این اندام‌ها، این سلول‌ها به طور طبیعی گردش می‌کنند و جایگاهی است که در آنجا آنتی‌ژن‌های بیگانه متمرکز شده و توسط سلول‌های دندریتیک (DCها) بالغ عرضه می‌شوند (شکل ۱-۹). کلون‌های لنفوسیت‌های T هر یک با ویژگی‌های متفاوت در تیموس قبل از مواجهه با آنتی‌ژن تولید می‌شوند. لنفوسیت‌های T بکر که قبلاً به آنتی‌ژن‌ها پاسخ نداده‌اند، در کل بدن، در حالت استراحت گردش می‌نمایند و توانایی‌های عملکردی قوی را فقط پس از فعال‌شدن کسب می‌کنند. فعال‌شدن لنفوسیت‌های T بکر در نواحی تخصص یافته از گره‌های لنفاوی، طحال و بافت‌های لنفاوی مخاطی اتفاق می‌افتد، جایی که لنفوسیت‌های بکر با DCهایی که آنتی‌ژن‌ها را از بافت‌ها و خون برداشته‌اند، تعامل خواهند کرد (فصل‌های ۲ و ۶ را ببینید).



شکل ۲ـ۹. ترتیب وقایع در پاسخ‌های سلول T. شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های T سبب القاء ترشح سایتوکاین (مانند اینترلوکین ۲ [IL-2])، به خصوص در سلول‌های T $CD4^+$، گسترش کلونی در نتیجهٔ تکثیر و تمایز سلول‌های T به سلول‌های مجری یا سلول‌های خاطره می‌شود. در مرحلهٔ اجرایی پاسخ، سلول‌های T $CD4^+$ مجری به آنتی‌ژن‌ها از طریق تولید سایتوکاین‌هایی که چندین فعالیت نظیر فراخوانی و فعال‌کردن لکوسیت‌ها و فعال‌کردن لنفوسیت‌های B دارند، پاسخ می‌دهند؛ در حالی که CTLهای $CD8^+$ از طریق کشتن سلول‌های دیگر و ترشح سایتوکاین‌های التهابی پاسخ می‌دهند.

شناسایی آنتی‌ژن همراه با سایر محرک‌های فعال‌کننده، پاسخ‌های بیولوژیک متعددی را در سلول‌های T القاء می‌کنند شامل ترشح سایتوکاین و افزایش بروز پذیرنده سایتوکاینی؛ تکثیر که منجر به افزایش تعداد سلول‌ها در کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود (که گسترش کلونی نامیده می‌شود)؛ تمایز سلول‌های بکر به لنفوسیت‌های مجری و خاطره (شکل ۲-۹). روند فعال‌شدن سلول T همراه با تغییراتی در بروز مولکول‌های سطحی متعدد می‌باشد که تعدادی از آنها در رفت و آمد سلول‌های T نقش دارند و برخی دیگر در القاء و تنظیم پاسخ‌های سلول T، نقش‌های مهمی بازی می‌کنند. سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، نه تنها آنتی‌ژن را عرضه می‌کنند بلکه مولکول‌های سطحی را بیان کرده و سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که بر اندازه و طبیعت پاسخ‌های سلول T اثر می‌گذارند. این نقش APCها در آموزش چگونگی پاسخ سلول‌های T به گروه‌های مختلف پاتوژن‌ها، متعاقباً در این فصل و فصل ۱۰ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

تکثیر و تمایز سلول‌های T توسط چندین مکانیسم بازخوردی تنظیم می‌شود. برای مثال، سلول‌های T فعال شده سیگنال‌هایی را به APCها برمی‌گردانند که توانایی APCها را جهت فعال‌کردن سلول‌های T در یک حلقه بازخوردی مثبت (positive feedback)، بیشتر می‌کنند. در همان زمان، برخی از مولکول‌های سطحی بیان شده بر سلول‌های T فعال و همچنین سایتوکاین‌های ترشح شده توسط این سلول‌ها مانع فعال‌شدن بیشتر می‌شوند. این مکانیسم‌های بازخوردی منفی (negative feebdack)، جهت محدودکردن مناسب پاسخ، به کار گرفته می‌شوند.

سلول‌های T مجری آنتی‌ژن‌ها را در اندام‌های لنفاوی یا در بافت‌های غیرلنفاوی محیطی شناسایی

می‌نمایند و جهت انجام اعمالی فعال می‌شوند که در حذف میکروب‌ها همکاری می‌کنند و در وضعیت بیماری آسیب بافتی القاء می‌نمایند. در صورتی که سلول‌های بکر عمدتاً در اندام‌های لنفاوی ثانویه فعال می‌شوند، به سلول‌های مجری تمایز می‌یابند و می‌توانند در هر بافتی به آنتی‌ژن‌ها پاسخ داده و به وظایف خود عمل نمایند (شکل ۱-۹ را ببینید). روند تمایز از سلول‌های بکر به سلول‌های مجری توانایی انجام اعمال تخصص یافته و نیز توانایی مهاجرت به هر محلی از عفونت یا التهاب را به سلول‌ها می‌دهد. در این مناطق، سلول‌های مجری مجدداً با آنتی‌ژنی که برای آن اختصاصی هستند، مواجه می‌شوند و در مسیرهایی پاسخ می‌دهند که منجر به حذف مخزن آنتی‌ژن می‌شود. سلول‌های $CD4^+$ T مجری که سلول‌های T یاریگر نامیده می‌شوند، می‌توانند آنتی‌ژن‌های میکروبی بلع شده به وسیله ماکروفاژها یا سلول‌های B را شناسایی کرده و این سلول‌ها را فعال نمایند. سلول‌های $CD8^+$ T مجری نیز می‌توانند آنتی‌ژن‌های سلول آلوده شده و یا توموری را شناسایی کرده و این سلول‌ها را از بین ببرند. سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ متعاقب فعال شدن القا شده به وسیله آنتی‌ژن سایتوکاین‌ها را ترشح نموده و مولکول‌های سطحی را بارز می‌کنند که قادر به فعال‌کردن سایر سلول‌های ایمنی می‌باشد؛ این سلول‌های T مجری براساس الگوهای سایتوکاینی و عملکردشان به زیر جمعیت‌هایی تقسیم می‌شوند (فصل ۱۰ را ببینید). برخی از سلول‌های T $CD4^+$، مجری ماکروفاژها را فعال می‌کنند تا میکروب‌های فاگوسیت شده را از بین ببرند؛ برخی دیگر، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که باعث فراخوانی انواع مختلف لکوسیت‌ها، از قبیل ائوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌ها می‌شوند، که انواع پاتوژن‌ها را از بین می‌برند؛ و تعدادی دیگر که در اندام‌های لنفاوی باقی می‌مانند و به سلول‌های B جهت تمایز به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی و سلول‌های خاطره، کمک می‌نمایند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTL ها) که سلول‌های مجری ردهٔ $CD8^+$ می‌باشند، سلول‌های آلوده و سلول‌های توموری را از بین می‌برند. همچنین سایتوکاین‌های فعال کننده ماکروفاژها را ترشح کرده و التهاب را القا می‌نمایند.

سلول‌های T خاطره‌ای تولید شده در پی فعال‌شدن سلول T، عمر طولانی داشته و دارای توانایی افزایش یافته جهت واکنش علیه آنتی‌ژن می‌باشند. این سلول‌ها در مخزن لنفوسیتی در حال گردش مجدد حضور دارند و در بافت‌های مخاطی، پوست و اندام‌های لنفاوی به فراوانی حضور دارند. پس از کاهش پاسخ سلول T، تعداد خیلی بیشتری سلول‌های خاطره‌ای از همان کلون پاسخ دهنده در مقایسه با سلول‌های بکر قبل از پاسخ وجود دارند. این سلول‌های خاطره‌ای به سرعت در برخورد بعدی با آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند و سلول‌های مجری جدیدی تولید می‌شوند که می‌توانند آنتی‌ژن را حذف نمایند.

پاسخ‌های سلول T پس از حذف آنتی‌ژن کاهش می‌یابند. این کاهش برای بازگشت سیستم ایمنی به حالت تعادل یا هموستاز ضروری است. علت کاهش پاسخ‌های سلول T عمدتاً مرگ سلول‌های T مجری فعال شده با آنتی‌ژن، از طریق آپوپتوز می‌باشد. علت اصلی مرگ این است که وقتی آنتی‌ژن حذف می‌شود لنفوسیت‌ها از محرک‌های بقاء که به طور معمول به وسیلهٔ آنتی‌ژن، کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌های تولید شده طی واکنش التهابی مرتبط با عفونت‌ها و انواع دیگری از مواجهه با آنتی‌ژن فراهم می‌شوند، محروم می‌گردند. به علاوه، مکانیسم‌های مهاری فعال شده به واسطه شناسایی آنتی‌ژن، در جهت کنترل اندازه و مدت پاسخ عمل می‌نمایند.

با این مرور، به بحث در رابطه با سیگنال‌های مورد نیاز جهت فعال‌شدن سلول T و مراحل پاسخ‌های سلول‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$ T خواهیم پرداخت. در نهایت با یک بحث در رابطه با سلول‌های خاطره و کاهش پاسخ‌های ایمنی نتیجه‌گیری خواهیم کرد.

سیگنال‌های لازم برای فعال‌شدن لنفوسیت T

تکثیر لنفوسیت‌های T و تمایز آنها به سلول‌های مجری و خاطره‌ای نیازمند شناسایی آنتی‌ژن، کمک تحریک و سایتوکاین‌ها می‌باشد. در این قسمت، ما اشاره‌ای به ماهیت آنتی‌ژن‌های شناسایی شونده توسط سلول‌های T خواهیم داشت سپس در رابطه با کمک محرک‌های اختصاصی و پذیرندهٔ آنها که دخیل در فعال‌شدن سلول‌های T می‌باشند، بحث خواهد شد. سایتوکاین‌ها بعداً در این فصل و فصل ۱۰ شرح داده خواهند شد.

شناسایی آنتی‌ژن

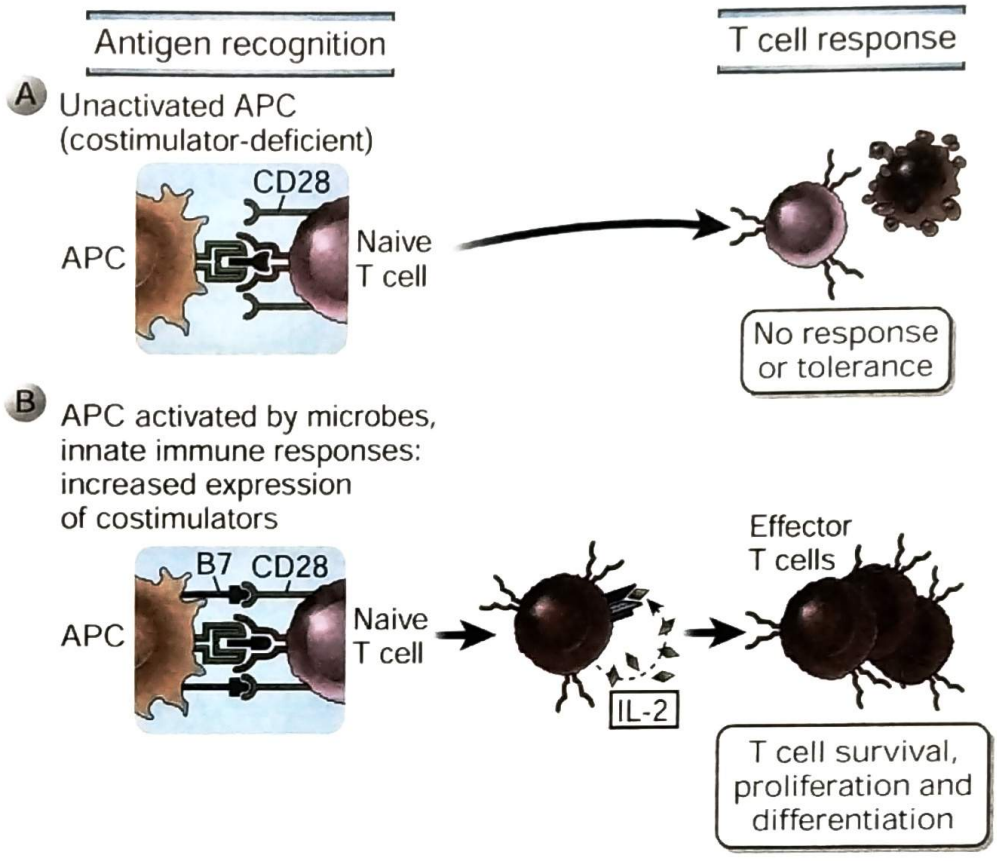
آنتی‌ژن اولین سیگنال ضروری جهت فعال‌شدن لنفوسیت‌ها می‌باشد و این موضوع تضمین‌کنندهٔ اختصاصی بودن پاسخ ایمنی برای آنتی‌ژن می‌باشد. از آنجا که لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T کمپلکس‌های پپتید ـ MHC عرضه شده روی APC ها را شناسایی می‌نمایند، این سلول‌ها در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی که منبع طبیعی پپتیدها هستند، یا به مواد شیمیایی تغییر دهنده و متصل شونده به پروتئین‌ها که تولید پپتیدهای جدید می‌کنند، پاسخ می‌دهند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی که از سد اپی‌تلیالی عبور می‌کنند و یا در بافت‌ها تولید می‌شوند توسط DCها گرفته شده و به غدد لنفاوی منتقل می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که وارد گردش خون می‌شوند می‌توانند توسط DCهای طحال گرفته شوند. همان طور که در فصل ۶ ذکر شد، هر دو سلول‌های بکر و DCهای بالغ به سمت نواحی سلول T در اندام‌های لنفاوی ثانویه با واسطه کموکاین‌های تولید شده در این محل‌ها که به پذیرنده کموکاینی CCR7 روی سلول‌ها متصل می‌شود، کشیده می‌شوند. زمانی که DCهای بالغ به منطقه سلولی T رسیدند، پپتیدهای آنتی‌ژنی را بر روی مولکول‌های MHC عرضه کرده و کمک محرک‌ها را نیز بارز می‌نمایند. برخی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی محلول در لنف ممکن است به شکل غیروابسته به DCها، به غدد لنفاوی تحویل داده شوند و در آنجا توسط DCهای مقیم در غدد لنفاوی پردازش و به عنوان کمپلکس‌های پپتید–MHC عرضه شوند. DCها پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی اندوسیتوز شده را عمدتاً همراه با ملکول‌های MHC کلاس II به سلول‌های $CD4^+$ T بکر ارائه می‌کنند و پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های سیتوزولی و هسته‌ای را همراه با مولکول‌های MHC کلاس I به سلول‌های $CD8^+$ T عرضه می‌کنند (فصل ۶ را ببینید).

سلول‌های T بکر در اندام‌های لنفاوی ثانویه حرکت کرده و به طور موقت با بسیاری از DCها تعامل برقرار می‌کنند، و زمانی که آنتی‌ژنی که پذیرنده اختصاصی آن را بارز می‌کنند تشخیص بدهند، متوقف می‌شوند. سلول‌های T در حرکت مداوم هستند، که هدایت این سلول‌ها به طور عمده به واسطه شبکه رتیکولر فیبروبلاست، که یک زیرلایه ماتریکس تولید شده توسط سلول‌های رتیکولر فیبروبلاست (FRCها) می‌باشد، در نواحی سلول T (T cell zone) در اندام‌های لنفاوی صورت می‌گیرد (فصل ۲ را ببینید). DCها در اندام‌های لنفاوی به مجاری FRC چسبیده و نسبتاً بی‌حرکت می‌شوند، و آنتی‌ژن‌های متفاوت بسیاری را به صورت همزمان عرضه می‌کنند. سلول‌های T در امتداد مجراها حرکت کرده و تماس‌های پی در پی بسیاری با DCهای مختلف برقرار می‌کنند. شناسایی آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط این DCها به وسیله سلول T، منجر به تولید سیگنال‌های بیوشیمیایی می‌شود که پیامد آن توقف سلول‌های T می‌باشد. این روند، تماس بین سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن و APC عرضه کننده آنتی‌ژن مرتبط با آن را پایدار کرده و اجازه شروع برنامه فعال‌شدن این سلول‌های T را صادر می‌نماید.

سلول‌های T مجری تمایز یافته قادر به پاسخ‌گویی به آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط سایر سلول‌ها به غیر از سلول‌های دندریتیک می‌باشند. در پاسخ‌های ایمنی هومورال، سلول‌های B آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T یاریگر عرضه می‌نمایند و گیرندهٔ سیگنال‌های فعال‌کننده از سلول‌های T یاریگر می‌باشند (فصل ۱۲ را ببینید)؛ در پاسخ‌های ایمنی سلولی، ماکروفاژها آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های $CD4^+$ T عرضه می‌کنند و به آنها پاسخ می‌دهند (فصل ۱۰ را ببینید)؛ و در واقع هر سلول هسته‌داری هم قادر به عرضه آنتی‌ژن به CTL های $CD8^+$ بوده و هم می‌تواند توسط این سلول‌ها کشته شود (فصل ۱۱ را ببینید).

نقش تحریک کمکی در فعال‌شدن سلول T

تکثیر و تمایز سلول‌های T بکر، علاوه بر سیگنال‌های القاءشده توسط آنتی‌ژن، نیاز به سیگنال‌های ارسال‌شده از مولکول‌هایی به نام کمک‌محرک‌ها در سطح APCها نیز دارد (شکل ۳–۹). ضرورت سیگنال‌های کمک تحریکی اولین بار از طریق یافته‌های تجربی پیشنهاد گردید. این یافته‌ها مشخص نمودند که سیگنال‌رسانی پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول T به تنهایی (مثلاً القا شده با آنتی‌بادی‌هایی علیه CD3 که موجب اتصال متقاطع کمپلکس‌های TCR-CD3 می‌شوند، و از آنتی‌ژن تقلید می‌کنند) باعث پاسخ‌های ضعیف‌تر در مقایسه با آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط



شکل ۳-۹. اعمال کمک محرک‌ها در فعال‌شدن سلول T. A. سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) در حال استراحت به طور عمده (سلول‌های دندریتیک عرضه کننده آنتی‌ژن‌های خودی) میزان اندکی کمک محرک بارز می‌نمایند یا اصلاً بارز نمی‌کنند و نمی‌توانند سلول‌های T بکر را فعال کنند. شناسایی آنتی‌ژن بدون تحریک کمکی سلول‌های T را بی‌پاسخ (tolerant) می‌کند و یا باعث مرگ سلول‌های T می‌شود، این پدیده در فصل ۱۵ بحث خواهد شد. **B.** میکروب‌ها و سایتوکاین‌های تولید شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی، APC ها را برای بروز کمک محرک‌ها نظیر مولکول‌های B7 فعال می‌کنند. APC ها (عمدتاً آنهایی که آنتی‌ژن‌های میکروبی را عرضه می‌کنند) سپس توانایی فعال‌کردن سلول‌های T بکر را به دست می‌آورند. APC های فعال شده همچنین سایتوکاین‌هایی از جمله اینترلوکین ۱۲ (IL-12) تولید می‌کنند که تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های مجری را تحریک می‌کنند (در شکل نشان داده نشده است).

APC های فعال می‌شوند. این نتیجه نشان‌دهندهٔ این بود که APC ها علاوه بر آنتی‌ژن، مولکول‌هایی که در کنار آنتی‌ژن، در جهت القا فعالیت سلول‌های T نقش دارند، را بارز می‌کنند. این مولکول‌ها، **کمک محرک** (costimulator) نامیده شدند و سیگنال دوم برای فعال‌شدن سلول T، **تحریک کمکی** (costimulation) خوانده شد، و سیگنال اول آنتی‌ژن می‌باشد. در صورت فقدان تحریک کمکی، سلول‌های T ای که با آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند یا پاسخ نمی‌دهند، وارد مرحلهٔ بی‌پاسخی طولانی می‌شوند و یا از بین می‌روند (فصل ۱۵ را ببینید).

کمک محرک‌های خانوادهٔ B7:CD28

شاخص‌ترین مسیر کمک تحریکی در فعال‌شدن سلول T، پذیرندهٔ CD28 موجود بر سطح سلول T می‌باشد که به مولکول‌های کمک‌محرک B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) بارزشده بر سطح APCهای فعال‌شده، متصل می‌شود. CD28 زمانی کشف شد که توانایی آنتی‌بادی‌های تحریکی (آگونیستی) علیه مولکول‌های سطحی سلول T انسان در افزایش پاسخ‌های سلول T، وقتی که با یک آنتی‌بادی فعال‌کننده علیه CD3 همراه شدند، تحت غربالگری قرار گرفتند. این کشف به زودی با ردیابی لیگاندهایی برای CD28، به نام B7 دنبال شد و بعدها

مشخص گردید که آنها دو پروتئین همولوگ به نام‌های B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) (که مجموعاً B7 نامیده می‌شوند) می‌باشند. نقش اساسی CD28، B7 در فعال‌شدن سلول T از طریق ایجاد نقص ایمنی سلول T توسط حذف ژن‌های کد کننده این پروتئین‌ها در موش و از طریق توانایی عوامل متصل شونده و مسدودکنندهٔ مولکول‌های B7 جهت مهار پاسخ‌های سلول T در انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی اثبات گردید. توسعه عوامل درمانی براساس این اصول بعداً شرح داده خواهد شد.

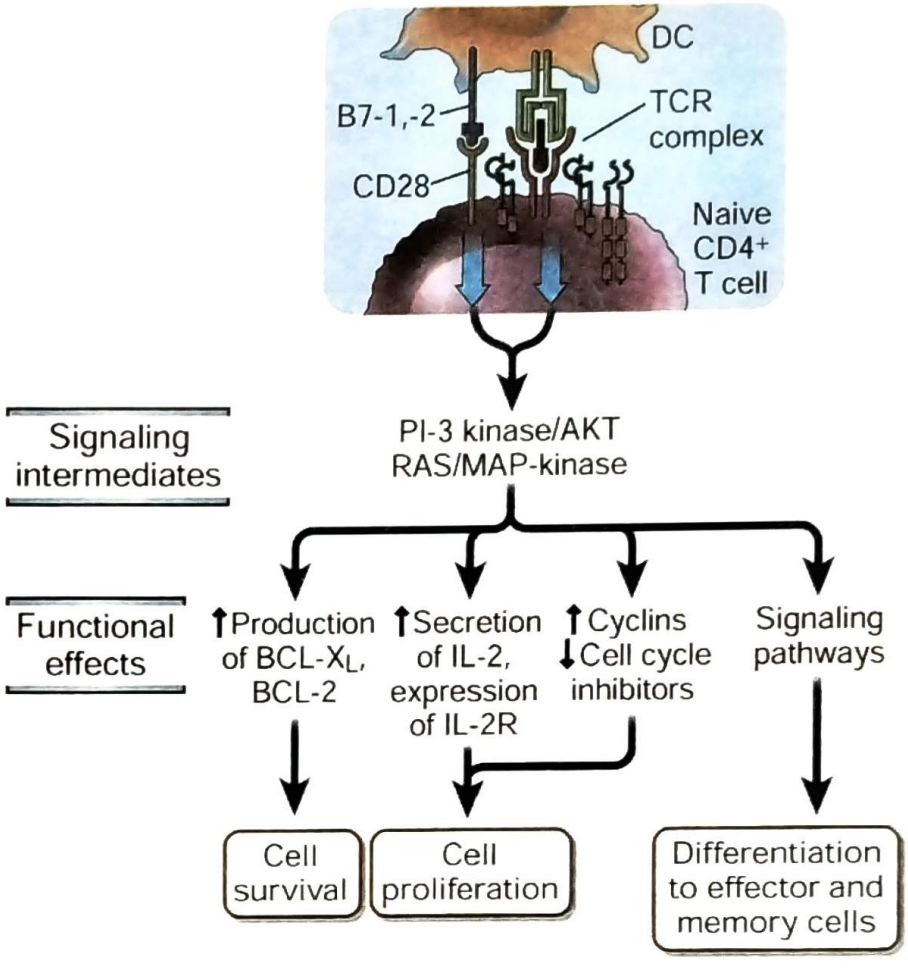
B7-1 و B7-2 از لحاظ ساختاری گلیکوپروتئین‌های تک‌زنجیره‌ای داخل غشایی مشابه هستند و هر کدام از آنها دو دومین شبه Ig خارج سلولی دارند، CD28 یک هومودایمر متصل شونده از طریق پیوند دی‌سولفیدی است که هر زیرواحد دارای یک دومین شبه Ig منفرد خارج سلولی می‌باشد. بخش سیتوپلاسمی آن شامل چندین واحد تیروزین و پرولین است، که در اتصال به پروتئین‌های آداپتور و سیگنالینگ و انتقال سیگنال‌های فعال‌سازی (که بعداً بحث خواهد شد)، نقش دارند. CD28 بر سطح طیف وسیعی از سلول‌های $T\,CD4^+$ بارز می‌شود، اما در انسان‌های بالغ حدود ۵۰٪ سلول‌های $T\,CD8^+$ خون، غالباً سلول‌های مجری و خاطره‌ای، CD28 را به میزان کم بارز کرده و یا اصلاً بیان نمی‌کنند. اعتقاد بر این است که این از دست دادن CD28، نتیجه تحریک آنتی‌ژنی مزمن است (به عنوان مثال در عفونت‌های ویروسی مزمن)، و ممکن است مسیری باشد که سلول‌های T از طریق آن، فعالسازی خودشان توسط آنتی‌ژن‌های دائماً موجود را محدود می‌کنند.

بروز کمک‌محرک‌های B7 به وسیله محصولات میکروبی و پاسخ‌های ایمنی ذاتی علیه میکروب‌ها، افزایش یافته و سبب می‌گردد که لنفوسیت‌های T تنها در موقع نیاز فعال شوند. مولکول‌های B7 عمدتاً روی APC ها از جمله DCها، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B بارز می‌شوند. این مولکول‌ها بر سطح APC های در حال استراحت به میزان کم بیان می‌شوند و توسط محرک‌های مختلف همچون فرآورده‌های میکروبی که پذیرنده‌های شبه تول (TLR) را اشغال می‌کنند و همچنین سایتوکاین‌هایی مانند IFN-γ تولید شده طی واکنش‌های ایمنی ذاتی (در پاسخ به میکروب‌ها)، القاء می‌شوند. القاء کمک‌محرک‌ها توسط میکروبها و سایتوکاینهای ایمنی ذاتی، پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژنهای میکروبی را افزایش می‌دهد. این یک مثال مهم از نقش مهم پاسخ‌های ایمنی ذاتی در افزایش ایمنی آداپتیو می‌باشد (فصل ۴ را ببینید). علاوه بر این، سلولهای $T\,CD4^+$ فعال‌شده، خودشان بروز کمک‌محرک‌های B7 بر سطح APCها را از طریق یک مسیر وابسته به CD40، که بعداً شرح داده می‌شود، افزایش می‌دهند و این حلقه بازخوردی (feedback loop) مثبت در جهت تقویت پاسخ‌های سلول T به کار گرفته می‌شود. از بین تمام APCهای بالقوه، DCهای بالغ، بیشترین میزان کمک‌محرک‌ها را بارز کرده و در نتیجه قویترین محرک‌های سلول‌های T بکر هستند.

در فصل ۶ به نقش ضروری **ادجوان‌ها** (adjuvants) در القای پاسخ‌های اولیه سلول T به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نظیر واکسن‌ها، اشاره کردیم. بسیاری از ادجوان‌ها محصولات میکروبی یا مولکول‌های تقلیدکننده تولید شده به وسیله میکروب‌ها و سلول‌های نکروتیک هستند، و بنابراین پاسخ‌های ایمنی ذاتی را برمی‌انگیزند. یکی از اعمال اصلی ادجوان‌ها در فعال‌سازی سلول T تحریک بروز کمک‌محرک‌های B7 بر روی APCها می‌باشد.

APC های غیرفعال یا در «حال استراحت» (resting) در بافت‌های طبیعی قادر به عرضه آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T بکر هستند اما به دلیل این که APC های بافتی تنها مقدار اندکی کمک محرک‌ها را بارز می‌نمایند، سلول‌های T خود واکنشگر (self-reactive) بالقوه که با آنتی‌ژن‌های خودی مواجه می‌شوند فعال نمی‌گردند و احتمالاً به طور دائم بی‌پاسخ می‌شوند (فصل ۱۵ را ببینید). همچنین تولید و حفظ سلول‌های T تنظیمی، که در تولرانس به آنتی‌ژن‌های خودی اهمیت دارند (فصل ۱۵ را ببینید)، وابسته به تحریک کمکی با واسطه B7:CD28 می‌باشند. احتمالاً مقادیر اندک کمک محرک‌های B7 که به طور دائم روی APC های در حال استراحت بارز می‌شوند، همراه با آنتی‌ژن‌های خودی که توسط این APCها عرضه شده‌اند، جهت حفظ سلول‌های T تنظیمی عمل می‌کنند.

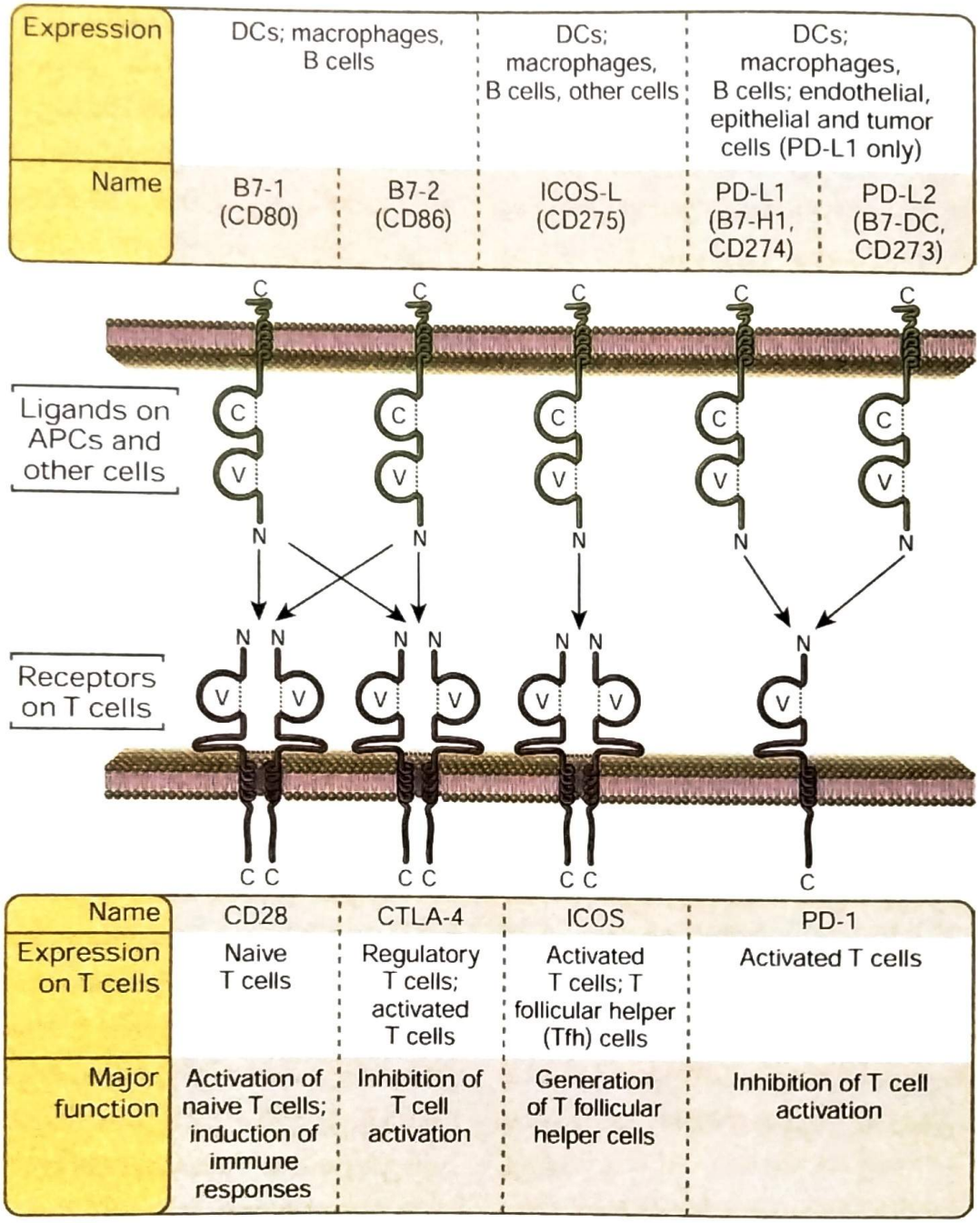
سیگنال‌های CD28 با همکاری در شناسایی آنتی‌ژن، بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های T اختصاصی را ارتقاء می‌بخشند. سیگنال‌رسانی کمک تحریکی از طریق CD28،



شکل ۴-۹. مکانیسم‌های کمک تحریکی سلول T توسط CD28. درگیر شدن CD28 به وسیله B7 باعث القای چندین سیگنال می‌شود که تعدادی از آنها سیگنال‌های پذیرنده سلول T (TCR) را افزایش می‌دهند و برخی دیگر در همراهی با سیگنال‌های TCR، در مجموع بروز پروتئین‌های بقاء، سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌های سایتوکاینی را تحریک می‌کنند. این روند منجر به تکثیر و تمایز سلولی به سلول‌های مجری و خاطره‌ای می‌شود (فصول ۱۰ و ۱۱ را ببینید).

مسیرهای سیگنال‌رسانی را که آنها هم در پایین دست پذیرنده سلول T (TCR) القاء شده‌اند، تقویت می‌کند (فصل ۷ را ببینید) و می‌تواند سیگنال‌های اضافی را که با سیگنال‌های القاء شده توسط TCR همکاری می‌کنند، تحریک نماید (شکل ۴-۹). کیناز ـ PI3 (PI3-kinase) به سمت دم سیتوپلاسمی CD28 فراخوانی شده، و این به نوبه خود کیناز AKT که متابولیسم سلولی را تغییر داده و بقاء سلولی را تقویت می‌کند، فعال می‌نماید. CD28 همچنین می‌تواند در فعال شدن کیناز JNK (MAP) mitogen-activated protein از طریق پروتئین G کوچک RAC شرکت کرده و قادر است فعالسازی مسیر فاکتور هسته‌ای κB (NF-κB) را تقویت کند. نتیجه تمام این مسیرهای سیگنال‌رسانی، افزایش بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز همچون BCL-2 و $BCL\text{-}X_L$ که القاءکنندهٔ بقای سلول می‌باشند؛ افزایش فعالیت متابولیک؛ افزایش تکثیر؛ تولید سایتوکاین‌هایی مثل IL-2 و تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های مجری و خاطره‌ای می‌باشد.

سلول‌های T مجری و خاطره‌ای از قبل فعال‌شده در مقایسه با سلول‌های بکر، به میزان کمتری وابسته به تحریک کمکی از طریق مسیر B7:CD28 می‌باشند. این ویژگی سلول‌های مجری و خاطره‌ای آنها را قادر می‌سازد که به آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط انواع APC های مقیم بافت‌های غیرلنفاوی که B7 را بارز نمی‌کنند یا به مقدار کمی بارز می‌نمایند، پاسخ دهند. برای مثال تمایز سلول‌های



شکل ۵–۹. اعضای اصلی خانواده‌های B7 و CD28. لیگاندهای خانوادهٔ B7 بارز شده روی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC ها) (سلول‌های دندریتیک [DCها]، ماکروفاژها و سلول‌های B) و پذیرنده‌های خانوادهٔ CD28 عمدتاً بارز شده روی سلول‌های T، نشان داده شده است. اعضای متفاوت خانواده CD28، انواع مختلف و مراحل متفاوت پاسخ‌های سلول T را، تحریک و یا مهار می‌کنند. عملکرد CTLA-4 و PD-1 در فصل ۱۵ شرح داده شده است، و نقش ICOS در تولید و عملکرد سلول‌های T یاریگر فولیکولار، در فصل ۱۲ بحث شده است. سایر مولکول‌ها که به طور گسترده توزیع شده‌اند و همولوژی محدودی با B7 دارند، نظیر B7-H3 و B7-H4 شناسایی شده‌اند. اما نقش فیزیولوژیک آنها هنوز مشخص نشده است. پذیرنده‌های مهاری دیگری همچون BTLA، TIM-3 و TIGIT شناسایی شده‌اند اما همولوگ CD28 نمی‌باشند و در نتیجه نشان داده نشده‌اند.

T $CD8^+$ به CTL های مجری نیازمند تحریک کمکی است اما CTL های مجری قادر به پاسخ و کشتن سایر سلول‌ها که کمک محرک‌ها را بروز نمی‌دهند، می‌باشند.

دیگر پذیرنده‌های مشابه با CD28 و لیگاندهای آنها

که مشابه B7 می‌باشند، شناسایی شده است و این پروتئین‌ها پاسخ‌های سلول T را به صورت مثبت و منفی تنظیم می‌نمایند (شکل ۵-۹). به دنبال اثبات اهمیت B7 و CD28، چندین پروتئین دیگر که از لحاظ ساختاری مرتبط با B7-1 و B7-2 یا CD28 می‌باشند کشف شدند. برخی از اجزاء خانوادهٔ B7 و CD28 در فعال‌شدن سلول T دخیل می‌باشند و سایر اجزاء مهارکننده‌های سلول‌های T می‌باشند. در کنار CD28، کمک محرک دیگری که شناخته شده است، **ICOS** (inducible costimulator, CD278) است. لیگاند این مولکول (CD275) ICOS-L نامیده می‌شود که بر روی DCها، سلول‌های B و سایر جمعیت‌های سلولی بارز می‌شود. ICOS یک نقش اساسی در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T به خصوص در واکنش مرکز زایگر ایفا می‌نماید. این مولکول جهت تکامل و فعال‌شدن سلول‌های T یاریگر فولیکولار که برای تشکیل مراکز زایگر و تولید سلول‌های B که آنتی‌بادی با میل پیوندی زیاد تولید می‌کنند ضروری هستند، مورد نیاز می‌باشند (فصل ۱۲ را ببینید).

پیامد فعال‌شدن سلول T تحت تأثیر تعادل بین اشغال پذیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری خانوادهٔ CD28 می‌باشد. پذیرنده‌های مهاری خانوادهٔ CD28، شامل **CTLA-4** (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CD152) و **PD-1** (programmed cell death protein 1, CD279) می‌باشند. (اسامی آن‌ها به درستی بیانگر توزیع سلولی یا عملکرد آن‌ها نمی‌باشد). عملکرد این پذیرنده‌ها، در مقابل CD28 و ICOS که عملکرد کمک تحریکی دارند، غالباً به عنوان **کمک مهاری (coinhibition)** توصیف می‌شود. (توجه داشته باشید که گاهی اوقات CD28 که پذیرنده فعال کننده است، با عنوان یک کمک‌محرک نامیده می‌شود). هر دو این پذیرنده‌های مهاری، به دنبال فعال شدن سلول T بارز شده و در جهت محدود کردن پاسخ‌های ایمنی، عمل می‌کنند. این مفهوم که یک تعادل بین پذیرنده‌های فعال‌کننده یا مهاری، عظمت پاسخ‌ها را در سیستم ایمنی کنترل می‌نماید در فصل ۴ در رابطه با سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) بحث شد (شکل ۱۰-۴، را ببینید). دیدگاه مشابهی در رابطه با پاسخ‌های لنفوسیت T و B قابل قبول است، اگرچه پذیرنده‌های درگیر کاملاً متفاوت می‌باشند. به دلیل این که عملکرد فیزیولوژیک پذیرنده‌های مهاری CTLA-4 و PD-1 مهار و کنترل پاسخ‌ها علیه آنتی‌ژن‌های خودی و میکروبی است، و نقایص در عملکرد آنها به علت موتاسیون‌های ژنی و یا بلوکه‌شدن به وسیله آنتی‌بادی، باعث بیماری‌های خود ایمن می‌شود، با جزئیات بیشتر در فصل ۱۵ زمانی که تحمل ایمونولوژی و خودایمنی را مطرح می‌کنیم، بحث خواهد شد. در اینجا همین مقدار کافی است که ذکر شود، CTLA4 به عنوان یک مهارکننده رقابتی CD28، از طریق اتصال بسیار قوی‌تر به مولکول B7، عمل می‌کند، و PD-1 تیروزین فسفاتازی که سیگنال‌رسانی وابسته به تیروزین کیناز به واسطه TCR و CD28 را بلوک می‌کند، فراخونی و فعال می‌نماید.

به نظر می‌رسد عملکرد بسیاری از کمک محرک‌ها و پذیرنده‌های مهاری خانواده B7-CD28، نقش‌های متفاوتی را در پاسخ‌های ایمنی مختلف و یا در مراحل مختلف یک پاسخ، ایفا می‌نمایند. این تصور وجود دارد که واکنش متقابل CD28:B7 مهم‌ترین اتفاق برای شروع پاسخ‌های سلول T به واسطه فعال کردن سلول‌های T بکر می‌باشد؛ واکنش متقابل ICOS: لیگاند ICOS (ICOS:ICOSL) برای پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر ضروری‌اند؛ واکنش متقابل CTLA4:B7 مهارکننده فعال شدن اولیه لنفوسیت‌های T در اندام‌های لنفاوی ثانویه بوده؛ و واکنش متقابل PD1: لیگاند PD به طور عمده مهارکننده فعال شدن پاسخ‌های سلول T مجری علیه آنتی‌ژن‌ها، از جمله پاسخ‌های سلول $T CD8^+$، به ویژه در بافت‌های غیرلنفاوی می‌باشد.

سایر مسیرهای کمک تحریکی

نشان داده شده است که تعداد زیاد دیگری از مولکول‌های سطحی سلول T، سیگنال‌های کمک تحریکی در in vitro ارسال می‌نمایند ولی نقش فیزیولوژیک آنها در افزایش فعال‌شدن سلول T به طور مشخصی کمتر از خانوادهٔ CD28 می‌باشد. چندین پذیرندهٔ کمک تحریکی شناخته شده متعلق به خانوادهٔ بزرگ پذیرندهٔ TNF (TNFR) و لیگاندهای آنها که از خانواده TNF می‌باشند. بسیاری از این پذیرنده‌ها بر روی سلول‌های T فعال و سلول‌های T تنظیمی، بارز شده و برای تحریک و یا مهار پاسخ‌های ایمنی

عمل می‌نمایند که تحت شرایط آزمایشگاهی مختلف، نشان داده شده‌اند. OX40 (CD134) یک عضو از خانواده پذیرنده TNF (TNFR) است که بر سطح سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ فعال بارز شده و عملکرد آنها در جهت حفظ بقاء سلول و پاسخ‌های پایدار می‌باشد. لیگاند آن، OX40L، بر سطح APCهای فعال بارز می‌شود. 4-1BB (CD137) و CD27، دو مولکول دیگر از خانواده بزرگ TNFR هستند که بر روی سلول‌های T فعال و خاطره و همچنین سلول‌های T تنظیمی بارز می‌گردند؛ نقش‌های آنها در تنظیم پاسخ‌های ایمنی نیز هنوز مشخص نشده است. همچنین سلول‌های T علاوه بر CTLA4 و PD-1، پذیرنده‌های مهاری متعددی را بارز می‌کنند، اما عملکردهای فیزیولوژیک آنها، به خوبی اثبات نشده است (فصل ۱۵ را ببینید). TIM-3 و LAG-3 دو موردی هستند که توجه ویژه‌ای به آنها شده است. موتاسیون‌های ارثی در TIM-3 با بیماری التهابی سیستمیک در ارتباط است.

واکنش متقابل CD40L سطح سلول‌های T با CD40 سطح APCها، پاسخ‌های سلول T را از طریق فعال‌کردن APCها افزایش می‌دهد. لیگاند CD40 (CD40L) پروتئینی از خانوادهٔ بزرگ TNF می‌باشد که عمدتاً روی سلول‌های T فعال بارز می‌شود و CD40 عضوی از خانوادهٔ بزرگ پذیرندهٔ TNF می‌باشد که روی سطح سلول‌های B، ماکروفاژها و DCها بارز می‌شود. اعمال CD40 در فعال‌سازی ماکروفاژها در ایمنی سلولی و فعال‌سازی سلول‌های B در پاسخ‌های ایمنی هومورال به ترتیب در فصول ۱۰ و ۱۲ شرح داده شده است. سلول‌های T یاریگر فعال‌شده CD40L را بارز می‌نمایند که CD40 روی APC را اشغال می‌نماید. این واکنش متقابل، APC ها را از طریق افزایش بیان مولکول‌های B7 و ترشح سایتوکاین‌هایی همچون IL-12 که تحریک‌کنندهٔ تمایز سلول T می‌باشند، تواناتر می‌سازند (شکل ۶-۹). این پدیده گاهی اوقات مجوز دادن (licensing) نامیده می‌شود، به این معنی که سلول‌های T فعال شده به APC ها اجازه می‌دهند تا محرک‌های قوی‌تر پاسخ‌های ایمنی شوند. بنابراین مسیر CD40 به صورت غیرمستقیم پاسخ‌های سلول T را از طریق القاء کمک محرک‌ها بر سطح APC ها تقویت می‌نماید اما CD40L به تنهایی به عنوان یک کمک محرک برای سلول‌های T عمل نمی‌کند.

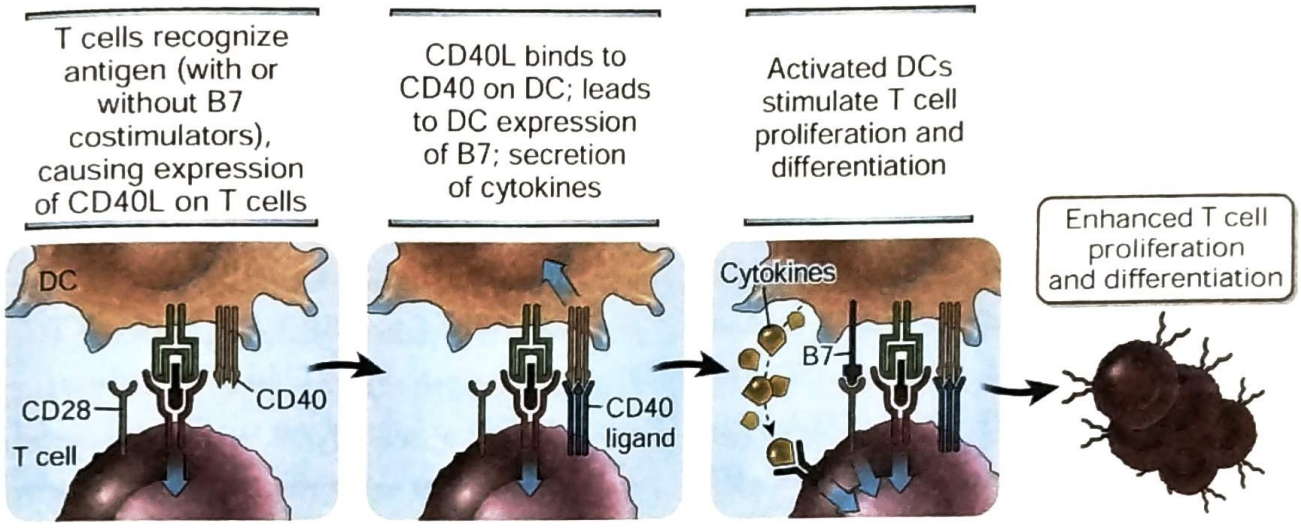
هدف قراردادن کمک محرک با هدف درمان

بر پایه درک مسیرهای کمک تحریکی، عوامل درمانی جهت کنترل پاسخ‌های ایمنی آسیب‌زا از طریق مهار تحریک کمکی که **بلوکه کردن کمک محرک (costimulatory blockade)** نامیده می‌شود، گسترش یافته‌اند (شکل ۷-۹). CTLA-4-Ig، یک پروتئین ترکیبی شامل دومین خارج سلولی CTLA-4 و بخش IgG Fc انسانی می‌باشد که به B7-1 و B7-2 متصل شده و واکنش B7:CD28 را مهار می‌نماید. دلیل استفاده از دومین خارج سلولی CTLA-4 به جای CD28 جهت اتصال و بلوک مولکول‌های B7 این نکته می‌باشد که CTLA-4 میل پیوندی بیشتری نسبت به CD28 به B7 دارد. اتصال جزء IgG Fc نیمه‌عمر پروتئین را در in vivo افزایش می‌دهد (فصل ۵ را ببینید). CTLA-4-Ig یک درمان تأیید شده برای آرتریت روماتوئید و رد پیوند می‌باشد. مهارکننده‌های مسیر CD40L:CD40 در کارآزمایی‌های بالینی به منظور استفاده در رد پیوند و بیماری‌های خودایمنی در حال بررسی می‌باشد.

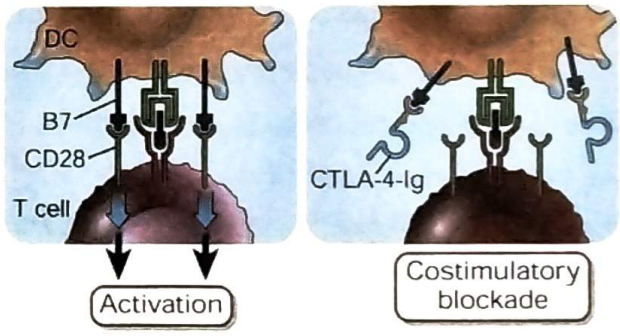
توانایی آنتی‌بادی‌هایی که پذیرنده‌های مهاری CTLA-4 و PD-1 را بلوک می‌کنند، برای ایمونوتراپی تومورها تأیید شده است. این آنتی‌بادی‌ها از طریق جلوگیری از اتصال CTLA4 یا PD-1 به لیگاندهایشان، و در نتیجه کاهش عملکرد مهاری و بنابراین افزایش فعال‌شدن سلول T و توانا کردن فرد مبتلا به سرطان برای استقرار پاسخ‌های ایمنی ضد توموری مؤثرتر، عمل می‌کنند (فصل ۱۸ را ببینید). از آنجا که این پذیرنده‌های مهاری نقاط بازرسی‌ای را بر روی پاسخ‌های ایمنی تحمیل می‌کنند، بلوکه کردن آنها با هدف درمان و به منظور افزایش پاسخ‌های ایمنی، **بلوکه کردن نقاط کنترلی (checkpoint blockade)** نامیده می‌شود. با توجه به نقش این پذیرنده‌های مهاری در حفظ تحمل خودی، پیش‌بینی می‌شود که بلوکه کردن آنها برای ایمونوتراپی سرطان واکنش‌های خودایمنی را در بسیاری بیماران القاء نماید.

پاسخ‌های عملکردی لنفوسیت‌های T

زودترین پاسخ‌های سلول‌های T تحریک شده با آنتی‌ژن



شکل ۶-۹. نقش CD40 در فعال‌شدن سلول T. شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های T، باعث القای بروز لیگاند CD40 (CD40L) بر سطح سلولهای T فعال می‌گردد. CD40L به CD40 سطح APC متصل شده و می‌تواند بروز مولکول‌های B7 بیشتر و سایتوکاین‌های فعال‌کنندهٔ سلول‌های T را تحریک کند. بنابراین CD40L در سطح سلول‌های T، APCها را به APCهای بهتری تبدیل کرده و در نتیجه فعال‌شدن سلول T را پیش می‌برد و تقویت می‌نماید.



شکل ۷-۹. مکانیسم بلوکه کردن کمک محرک در درمان. A، پاسخ سلول T طبیعی، از طریق شناسایی آنتی‌ژن و تحریک کمکی به واسطه B7-CD28، القا می‌شود. B، یک پروتئین فیوژن (ادغام شده) متشکل از قسمت خارج سلولی CTLA-4 و دم Fc یک مولکول ایمونوگلبولین G (IgG) جهت اتصال به مولکول‌های B7 و بلوکه کردن آنها استفاده می‌شود، بنابراین واکنش متقابل آنها را با پذیرندهٔ فعال کنندهٔ CD28 مهار می‌نماید و از فعال‌شدن سلول T ممانعت می‌کند.

شامل تغییرات در بروز انواع مولکول‌های سطحی، از قبیل پذیرنده‌های سایتوکاینی و نیز ترشح سایتوکاین‌ها می‌باشد. به دنبال این تغییرات، تکثیر سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن که تا حدودی به دلیل سایتوکاین‌های ترشح شده می‌باشد و سپس تمایز سلول‌های فعال به سلول‌های مجری و خاطره‌ای رخ می‌دهد. در قسمت‌های باقیمانده از این فصل، هر کدام از این مراحل، مکانیسم‌های دخیل در آنها و پیامدهای عملکردی را شرح خواهیم داد.

تغییرات مولکول‌های سطحی طی فعال‌شدن سلول T

پس از فعال شدن به واسطه شناسایی آنتی‌ژن و تحریک کمکی تغییرات مشخصی در بروز انواعی از مولکول‌های سطحی در سلول‌های T ایجاد می‌شود (شکل ۸-۹). تعداد زیادی از مولکول‌ها که در سلول‌های T فعال بارز می‌شوند در پاسخ‌های عملکردی سلول‌های T نیز دخیل هستند.

- ***CD69***. ساعات کمی پس از فعال‌شدن، سلول‌های T بروز CD69 را افزایش می‌دهند. این پروتئین به پذیرندهٔ ۱ اسفنگوزین ـ ۱ فسفات (S1PR1) متصل می‌شود و بروز سطحی آن را کاهش می‌دهد. این پذیرنده در فصل ۳ به عنوان پذیرنده‌ای که خروج سلول‌های T را از اندام‌های لنفاوی ثانویه میانجی‌گری می‌نماید، توصیف شد. پیامد

کاهش بروز S1PR1، ماندن سلول‌های T فعال در اندام‌های لنفاوی به اندازهٔ کافی است تا سیگنال‌های آغازکنندهٔ تکثیر و تمایز به سلول‌های مجری و خاطره‌ای را دریافت نمایند. پس از آن، بروز CD69 کاهش می‌یابد و همان سلول‌های T فعال‌شده مجدداً مقادیر بالایی از S1PR1 را بارز می‌نمایند و در نتیجه سلول‌های مجری و خاطره‌ای می‌توانند از اندام‌های لنفاوی خارج شوند (فصل ۳ را ببینید).

- ***CD25 (IL-2Rα)***. بروز این جزء از پذیرنده فاکتور رشد IL-2، سلول‌های T فعال را قادر به پاسخگویی به این سایتوکاین می‌سازد. این روند بعداً شرح داده خواهد شد.
- ***لیگاند CD40 (CD154، CD40L)***. در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از فعال‌شدن، سلول‌های $CD4^+$ T مقادیر بالایی از لیگاند CD40 را بارز می‌نمایند. بروز CD40L، این سلول‌های T فعال را قادر می‌سازد تا اعمال اجرایی اصلی مربوط به خود را که کمک به ماکروفاژها و سلول‌های B است، میانجیگری نمایند. علاوه بر این همان طور که پیشتر بحث شد، CD40L سطح سلول‌های T، DC‌ها را فعال می‌سازد تا به APC های بهتری تبدیل شوند، بنابراین یک مکانیسم بازخوردی (feedback) مثبت جهت تقویت پاسخ‌های سلول T فراهم می‌نمایند.
- ***CTLA-4 و PD-1***. CTLA-4 بر سطح سلول‌های T در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از شناسایی آنتی‌ژن بارز می‌شود و PD-1 ممکن است حتی سریع‌تر القا شود. نقش این مهارکننده‌ها در محدودکردن پاسخ‌های ایمنی متعاقباً در این فصل، در مبحث تحمل به خود در **فصل ۱۵** و در ایمنی تومور در **فصل ۱۸** شرح داده شده است.
- ***مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی***. در حین فعال‌شدن، سلول‌های T بروز مولکول‌های دخیل در انتقال آنها به اندام‌های لنفاوی ثانویه (همچون سلکتین ـ L [CD62L] و پذیرنده کموکاینی CCR7) را کاهش می‌دهند و بروز مولکول‌های دخیل در مهاجرت آن‌ها به جایگاه‌های محیطی عفونت و آسیب بافتی (همچون اینتگرین‌های LFA-1 و VLA-4، که لیگاندهایی برای سلکتین‌های E و P می‌باشند و پذیرنده‌های متنوع کموکاینی) را افزایش می‌دهند. این مولکول‌ها و نقش آنها در مهاجرت سلول T در فصل ۳ توصیف شده است. فعال‌شدن، همچنین بروز CD44 را که یک پذیرنده برای مولکول ماتریکس خارج سلولی هیالورونان (hyaluronan) است، افزایش می‌دهد. اتصال CD44 به لیگاند مربوط به خود، در نگاه داشتن سلول‌های T مجری در بافت جایگاه‌های عفونت و آسیب بافتی کمک می‌نماید.

سایتوکاین‌ها در فعال‌شدن سلول T

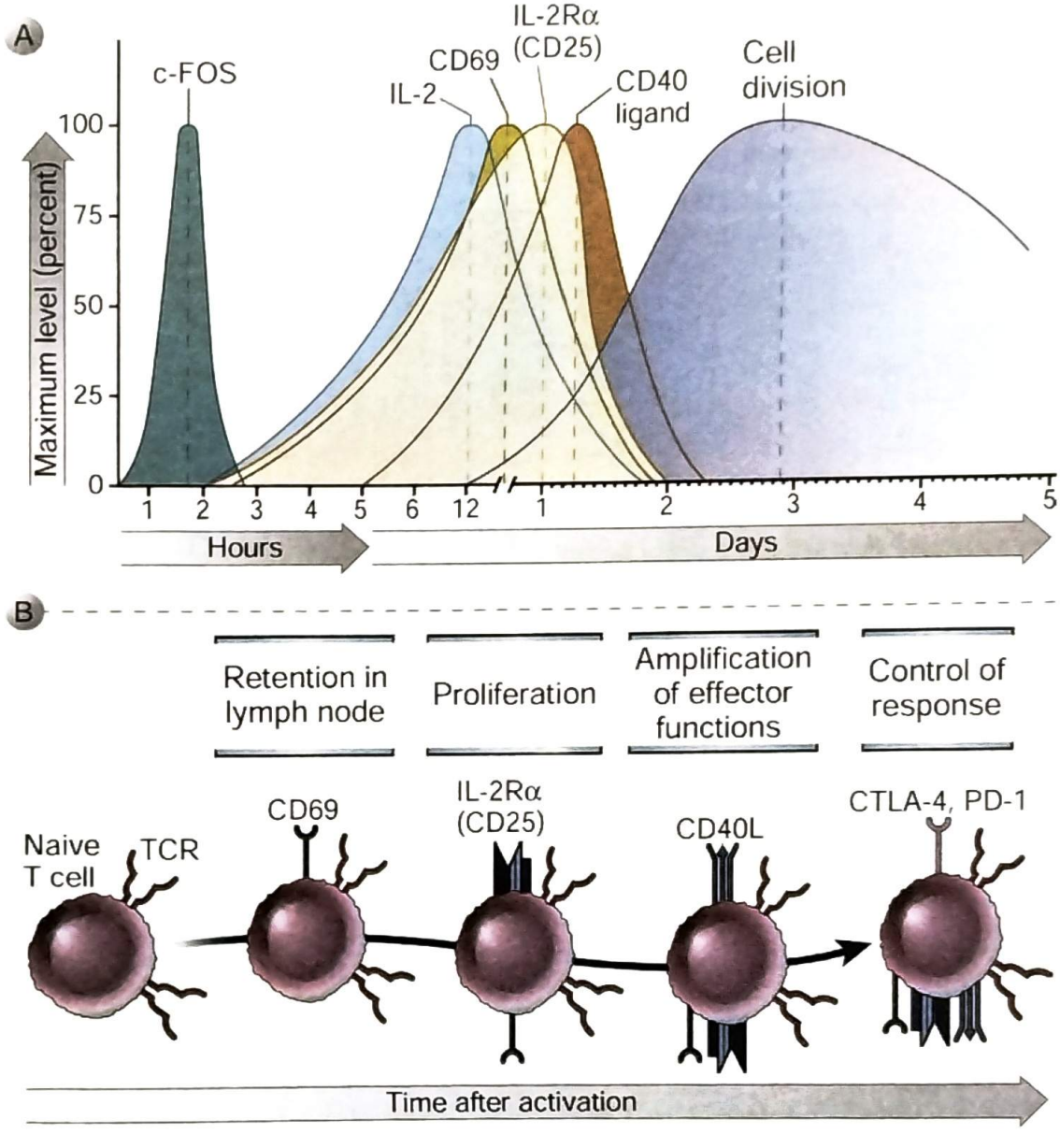
سایتوکاین‌های متعددی در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو نقش‌های ضروری ایفا می‌کنند. سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، بیشترین مقدار و تنوع این سایتوکاین‌ها را تولید می‌نمایند، اما همچنین برخی توسط سلول‌های $CD8^+$ T و APCها ساخته می‌شوند. سایتوکاین‌های ترشح شده به وسیله DCها و سایر APCها به ویژه در تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های مجری اهمیت دارند. سایتوکاین‌های متنوعی در طی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در تکثیر و تمایز سلول‌های T و B تحریک شده با آنتی‌ژن و نیز عملکردهای اجرایی این سلول‌ها شرکت می‌کنند. اغلب این سایتوکاین‌ها بر روی همان سلولی که آنها را تولید کرده است (عمل اتوکرین) یا روی سلول‌های مجاور (عمل پاراکرین) اثر می‌کنند.

نقش سایتوکاین‌ها در فعالیت‌های اجرایی سلول‌های T در فصول ۱۰ و ۱۱ شرح داده شده است. در اینجا ما در مورد IL-2، نمونه (prototype) سایتوکاین مشتق از سلول T که محرک پاسخ‌های سلول T است، بحث می‌کنیم.

ترشح IL-2 و بروز پذیرندهٔ IL-2

IL-2، یک فاکتور رشد، بقا و تمایز لنفوسیت‌های T می‌باشد که نقش مهمی در تکثیر سلول‌های T تحریک شده توسط آنتی‌ژن و در حفظ عملکرد سلول‌های T تنظیمی دارد. IL-2 بر همان سلول‌هایی که آن را تولید می‌کنند، یا سلول‌های مجاور، اثر می‌گذارد (یعنی به عنوان یک سایتوکاین اتوکرین یا پاراکرین عمل می‌کند).

IL-2 به طور عمده به وسیلهٔ لنفوسیت‌های $CD4^+$ T به سرعت پس از شناسایی آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها ساخته می‌شود. فعال‌شدن سلول‌های T باعث تحریک نسخه‌برداری از ژن *IL2* سنتز و ترشح این پروتئین می‌گردد.



شکل ۸-۹. تغییرات مولکول‌های سطحی پس از فعال‌شدن سلول T. A. کینتیک‌های تقریبی بروز مولکول‌های منتخب پس از فعال‌شدن سلول T توسط آنتی‌ژن‌ها و کمک محرک‌ها نشان داده شده است. مثال‌های واضح شامل یک فاکتور نسخه‌برداری (c-FOS)، یک سایتوکاین (IL-2) و پروتئین‌های سطحی می‌باشند. این پروتئین‌ها در مقادیر کم بر روی سلول‌های T بکر بارز می‌شوند و توسط سیگنال‌های فعال‌کننده القاء می‌گردند. CTLA-4 و PD-1، ساعت‌ها یا ۲-۱ روز پس از فعال‌شدن اولیه القاء می‌شوند. کینتیک‌ها تخمینی می‌باشند و با توجه به طبیعت آنتی‌ژن، دوز آن، میزان دوام و نوع ادجوان تغییر می‌کنند. **B.** اعمال اصلی مولکول‌های سطحی منتخب نشان داده شده است و در متن شرح داده شده است. CD40L، لیگاند CD40؛ IL-2R، پذیرنده IL-2.

تولید IL-2 سریع و گذرا است به طوری که تولید آن در عرض ۲-۱ ساعت پس از شناسایی آنتی‌ژن آغاز می‌شود و میزان ترشح آن، در حدود ۱۲-۸ ساعت به حداکثر مقدار خود می‌رسد و در عرض ۲۴ ساعت کاهش می‌یابد. IL-2 ترشح شده یک گلیکوپروتئین ۱۷-۱۴ کیلودالتونی است که حاوی چهار مارپیچ ـα (α helices) می‌باشد (شکل ۹-۹). این ساختمان، مشخصهٔ خانواده سایتوکاین‌های چهار مارپیچ ـ α است که با پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I وارد واکنش می‌شوند (فصل ۷ را ببینید).

پذیرنده با میل ترکیبی زیاد IL-2 (High affinity)،



شکل ۹-۹. ساختار اینترلوکین ۲ و پذیرندهٔ آن.
ساختار کریستالی اینترلوکین ۲ (IL-2) و پذیرندهٔ تریمریک آن نشان می‌دهد که چگونه سایتوکاین با سه زنجیرهٔ پذیرنده واکنش می‌دهد. ساختار کمپلکس چهار تایی IL-2 با پذیرنده‌های α βو γc آن.

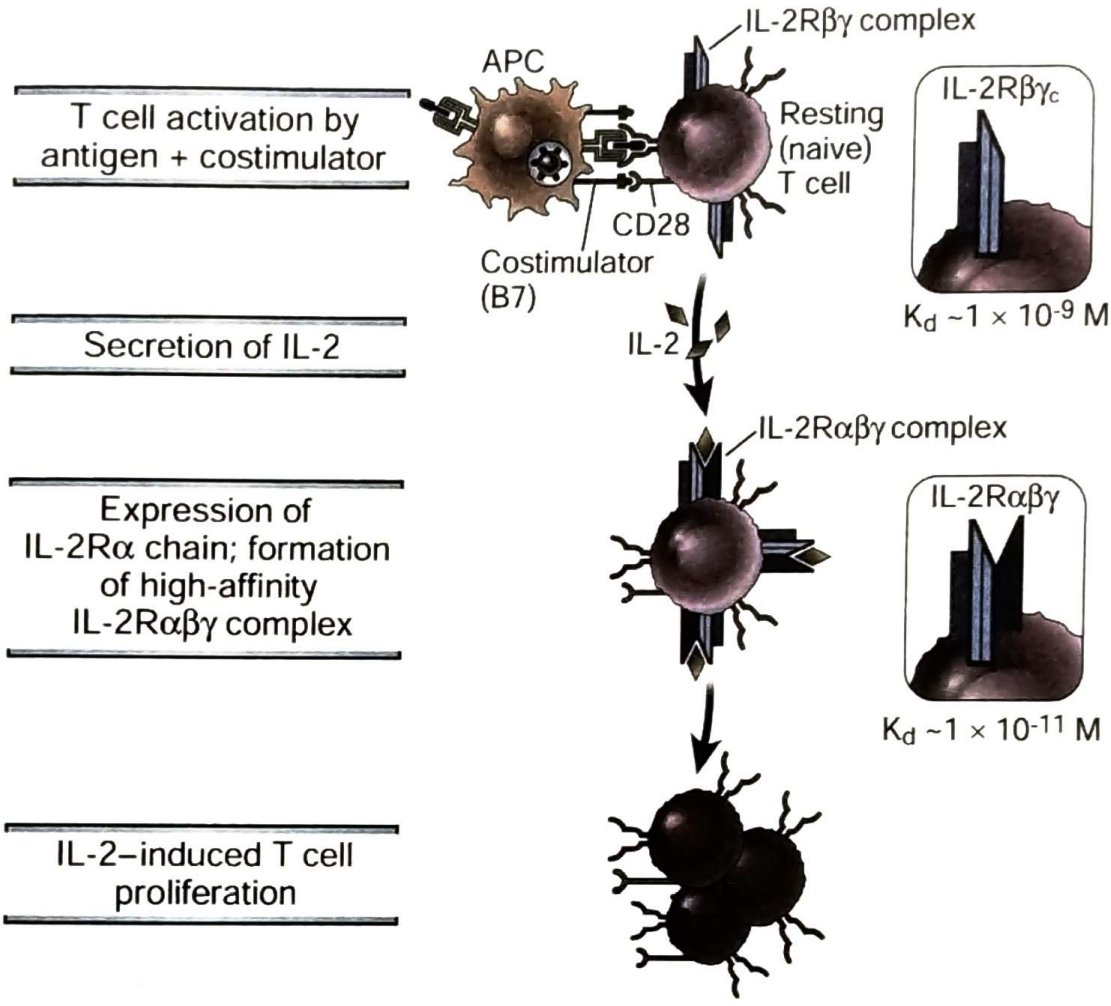
به صورت گذرا پس از فعال‌شدن سلول‌های T بکر و مجری بارز می‌شود؛ سلول‌های T تنظیمی همیشه این پذیرنده را بروز می‌دهند. پذیرندهٔ IL-2 (IL-2R) از سه پروتئین به نام‌های IL-2Rα (CD25)، IL-2/15Rβ (CD122) و γc (CD132) تشکیل شده است، که از طریق پیوندهای غیرکووالان به همدیگر متصل شده‌اند. از این سه زنجیره، فقط IL-2Rα مختص پذیرنده IL-2 می‌باشد. زنجیره β همچنین جزئی از پذیرنده IL-15 می‌باشد. زنجیره γ در پذیرنده تعدادی از سایتوکاین‌ها نظیر IL-4، IL-7، IL-9، IL-15 و IL-21 نیز وجود دارد و به همین دلیل زنجیره γ مشترک (γc) نامیده می‌شود. هر دو زنجیره‌های βو γc مسیرهای سیگنال‌رسانی (signal transducers and activators of transcription) -STAT (Janus kinase) JAK را درگیر می‌کنند (فصل ۷ را ببینید). مجموعه‌های IL-2 R$\beta\gamma$c، به میزان کم بر سطح سلول‌های T در حال استراحت (و سلول‌های NK) بارز شده و با ثابت تفکیک (Kd) حدود 10^{-9}M به IL-2 متصل می‌شود (شکل ۱۰-۹).

به دنبال فعال‌شدن سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T بکر، بروز IL-2Rα و به میزان کمتر بروز IL-2Rβ افزایش می‌یابد. زنجیره α با مجموعه $\beta\gamma$c همراه شده و IL-2R کامل را شکل می‌دهد، مجموعه، IL-2R$\alpha\beta\gamma$c، که می‌تواند محکمتر و با ضریب تفکیک حدود 10^{-11}M به IL-2 متصل شود. تحریک رشد سلول‌های T فعال شده در همان غلظت پایین IL-2 رخ می‌دهد. به دلیل اینکه در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی، IL-2 ترشحی و IL-2Rα هر دو تولید می‌شوند، سلول‌های T فعال شده توسط آنتی‌ژن، در مقایسه با سلول‌های ناظر که آنتی‌ژن را شناسایی نکرده‌اند، سلول‌هایی هستند که در پاسخ به سایتوکاین به میزان زیاد تکثیر می‌شوند. IL-2 که در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی تولید می‌شود، خود محرک القاء IL-2Rα می‌باشد و مکانیسمی فراهم می‌سازد تا پاسخ‌های سلول T خودشان را تقویت نمایند. سلول‌های T فعال شده IL-2Ra را به صورت گذرا به اندازه‌ای بارز می‌کنند که به فاکتور رشد پاسخ دهند و تکثیر شوند. سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ کمپلکس کامل IL-2R را بارز کرده و برای حفظ آن به IL-2 نیاز دارند، همان طور که در بخش زیر و **فصل ۱۵** بحث شده است. تحریک مزمن سلول T منجر به ریزش IL-2Rα و افزایش سطوح IL-2Rα رها شده در سرم می‌شود که نشانه‌ای از تحریک آنتی‌ژنی شدید (نظیر رد حاد عضو پیوندی) می‌باشد.

اعمال IL-2

بیولوژی IL-2، جالب می‌باشد زیرا نقش‌های مهمی هم در پیشبرد و هم در کنترل پاسخ‌ها و اعمال سلول T ایفاء می‌نماید (شکل ۱۱-۹).

- ***IL-2 بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های T فعال شده با آنتی‌ژن را تحریک می‌کند.*** IL-2 بقاء سلول‌ها را از طریق القای پروتئین ضد آپوپتوز BCL-2 افزایش می‌دهد. IL-2 موجب تحریک پیشرفت سیکل سلولی از طریق فعال‌کردن مسیر سیگنال‌رسانی mTOR (mechanistic target of rapamycin) (فصل ۷ را ببینید) می‌شود، که سنتز سیکلین‌ها را القا کرده و از طریق تجزیه مهار کننده سیکل سلولی یعنی p27 موجب برطرف نمودن بلوک سیکل سلولی می‌شود. به علاوه،



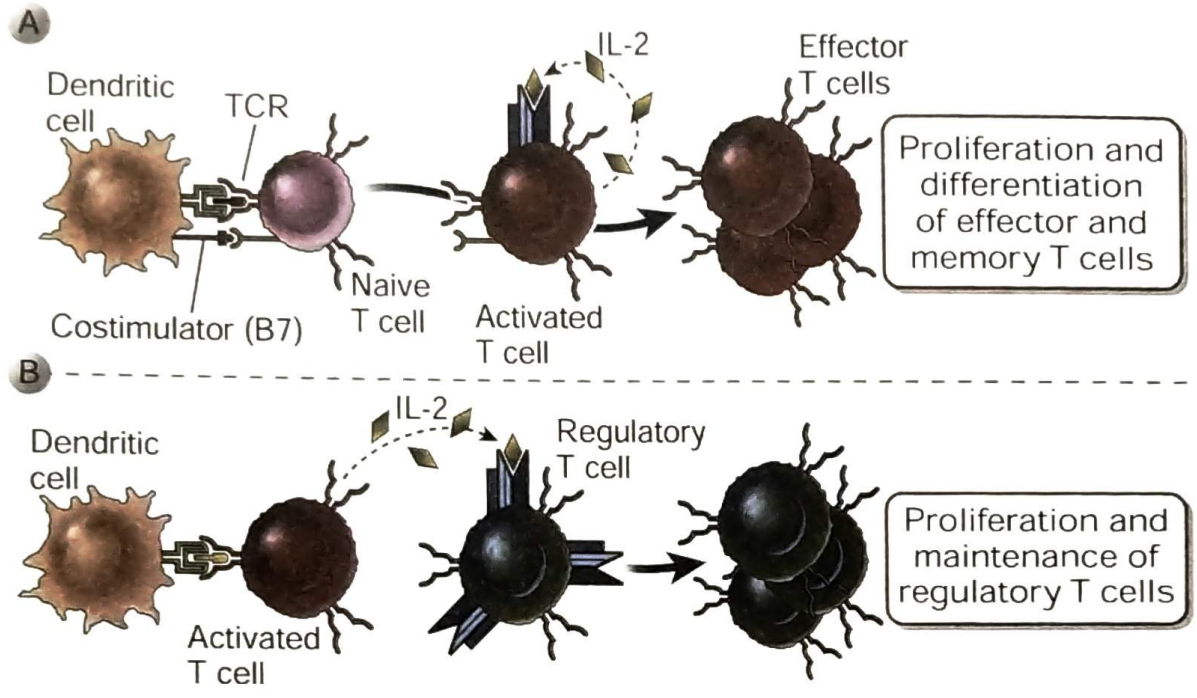
شکل ۱۰-۹. تنظیم بروز پذیرندهٔ اینترلوکین ۲. لنفوسیت‌های T در حال استراحت (بکر) مجموعه IL-2R$\beta\gamma$c دارای میل پیوندی متوسط برای IL-2 را بروز می‌دهند. فعال‌شدن سلول‌های T توسط آنتی‌ژن، کمک محرک‌ها و خود IL-2 باعث بروز زنجیرهٔ IL-2Rα (همچنین CD25 خوانده می‌شود) و مقادیر افزایش یافته مجموعه IL-2R$\alpha\beta\gamma$c با میل پیوندی زیاد می‌شود.

IL-2، تولید سایتوکاین‌های اجرایی توسط سلول‌های T نظیر IFN-γ و IL-4 را افزایش می‌دهد.

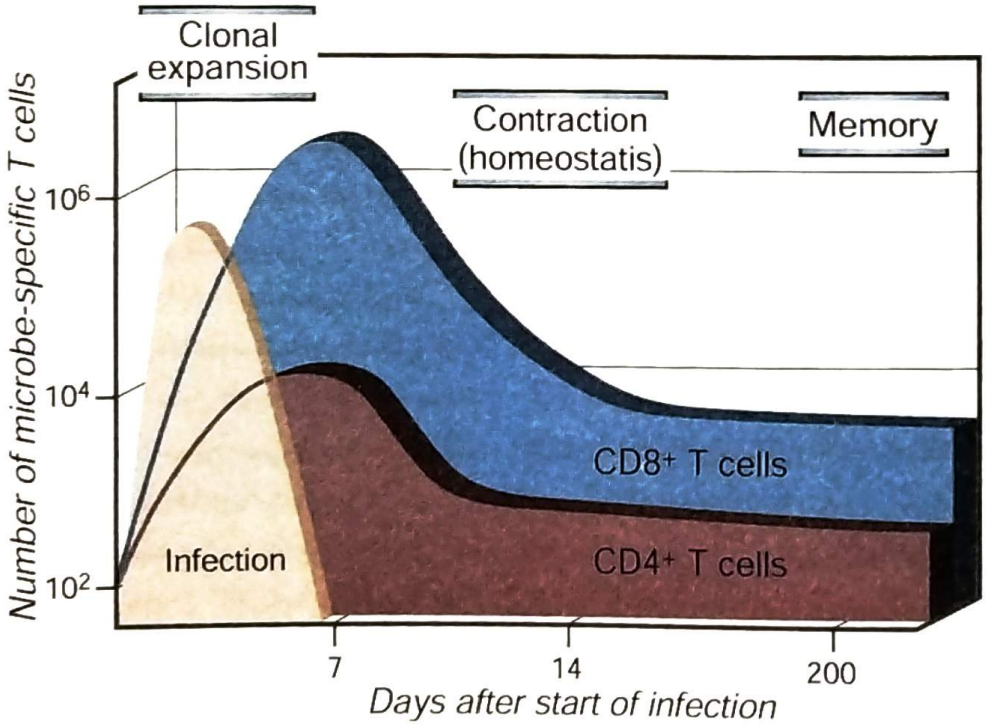
- ***IL-2 برای بقاء و عملکرد سلول‌های T تنظیمی مورد نیاز است***، که پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی و سایر آنتی‌ژن‌ها را سرکوب می‌کنند. این سلول‌ها اساساً پذیرنده IL-2 را به طور کامل بارز می‌نمایند که شامل زنجیره CD25 α می‌باشد و نسبت به سلول‌های T فعال شده و مجری به IL-2 حساس‌تر هستند. ما این نقش IL-2 را با جزئیات بیشتر در فصل ۱۵ زمانی که ویژگی‌ها و اعمال سلول‌های T تنظیمی ذکر می‌شود، شرح خواهیم داد. یک ویژگی جالب از این عملکرد IL-2 این می‌باشد که سلول‌های T تنظیمی این سایتوکاین را تولید نمی‌کنند بلکه این سلول‌ها به IL-2 ساخته شده توسط سایر سلول‌های T پاسخ دهنده به آنتی‌ژن‌ها، وابسته می‌باشند (شکل ۱۱B-۹).

گسترش کلونی سلول‌های T

تکثیر سلول T در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن توسط ترکیبی از سیگنال‌های ارسال شده از پذیرنده آنتی‌ژنی، کمک محرک‌ها و فاکتورهای رشد اتوکرین عمدتاً IL-2، میانجی‌گری می‌شود. گسترش کلونی‌های اختصاصی آنتی‌ژن که نتیجه این تکثیر است، جمعیت کوچک لنفوسیت‌های بکر اختصاصی آنتی‌ژن را به تعداد زیادی سلول‌های مورد نیاز برای حذف آنتی‌ژن، تبدیل می‌کند. پیش



شکل ۱۱ـ۹. اعمال بیولوژیک اینترلوکین ۲. A. اینترلوکین ۲ (IL-2) بقاء، تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T را تحریک می‌نماید و به عنوان یک فاکتور رشد اتوکرین عمل می‌کند، که منجر به تولید سلول‌های مجری و خاطره‌ای می‌شود. **B.** IL-2 همچنین بقای سلول‌های T تنظیمی را افزایش داده و توانایی عملکردی آنها را حفظ می‌نماید و در نتیجه پاسخ‌های ایمنی (برای مثال علیه آنتی‌ژن‌های خودی) را کنترل می‌کند.



شکل ۱۲ـ۹. گسترش کلونی سلول‌های T. تعداد سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژن‌های میکروبی و گسترش و کاهش سلول‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی نشان داده شده است. تعداد سلول‌ها براساس مطالعاتی با استفاده از آنتی‌ژن‌های میکروبی و سایر آنتی‌ژن‌ها در موش‌های خالص به طور تقریبی می‌باشند (تعداد نسبی ارگانیسم‌های عفونی زنده در یک فرد با گذشت زمان به وسیله منحنی قهوه‌ای مایل به زرد که به تعداد سلول‌های T مرتبط نیست، نشان داده شده است).

از برخورد با آنتی‌ژن، تعداد سلول‌های T بکر که برای هر آنتی‌ژن ویژگی دارند، یک در 10^{-6}–10^{-5} لنفوسیت و یا کمتر می‌باشد. پس از برخورد با آنتی‌ژن میکروبی تعداد سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی همان میکروب به میزان ۱ در ۳ افزایش می‌یابد که نشانگر یک تکثیر بیش از ۵۰,۰۰۰ برابری سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشد. تعداد سلول‌های $CD4^+$ اختصاصی تا ۱ در ۱۰۰ لنفوسیت $CD4^+$ یا یک تکثیر ۱۰۰۰ برابری افزایش می‌یابد (شکل ۱۲–۹). مطالعات انجام شده در موش‌ها نشان داد که این گسترش غیرمنتظره جمعیت اختصاصی آنتی‌ژن در برخی از عفونت‌های حاد ویروسی و به طور قابل توجهی در عرض یک هفته پس از عفونت رخ می‌دهد. یافتهٔ قابل توجه دیگر این بود که در این گسترش کلونی بسیار وسیع کلون‌های ویژه آنتی‌ژن، سلول‌های T ناظر (bystander) که اختصاصی ویروس نبودند، تکثیر نیافتند. گسترش سلول‌های T اختصاصی ویروس اپشتاین بار و ویروس نقص ایمنی انسان در افراد آلوده به صورت حاد، نیز به این میزان مشاهده می‌شود.

تمایز سلول‌های T فعال شده به سلول‌های مجری

بسیاری از اخلاف (progeny) سلول‌های تحریک شده با آنتی‌ژن به سلول‌های مجری تمایز می‌یابند. همان‌طور که به طور خلاصه در این فصل ذکر شد، سلول‌های مجری رده $CD4^+$ ملکول‌های سطحی را بارز کرده و سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که سایر سلول‌ها (لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و DCها) را فعال می‌نمایند. سلول‌های T $CD4^+$ بکر عمدتاً پس از فعال‌شدن، IL-2 ترشح می‌کنند، در حالی که سلول‌های T $CD4^+$ مجری قادر به تولید تعداد زیاد و متنوعی از سایتوکاین‌ها هستند که عملکردهای بیولوژیک متعددی دارند. سلول‌های مجری $CD8^+$ سایتوتوکسیک بوده و سلول‌های آلوده را می‌کشند. به دلیل وجود تفاوت‌های مهم در سلول‌های مجری رده $CD4^+$ و $CD8^+$، تکامل و عملکردهای آنها را به طور جداگانه در فصول ۱۰ و ۱۱ شرح خواهیم داد.

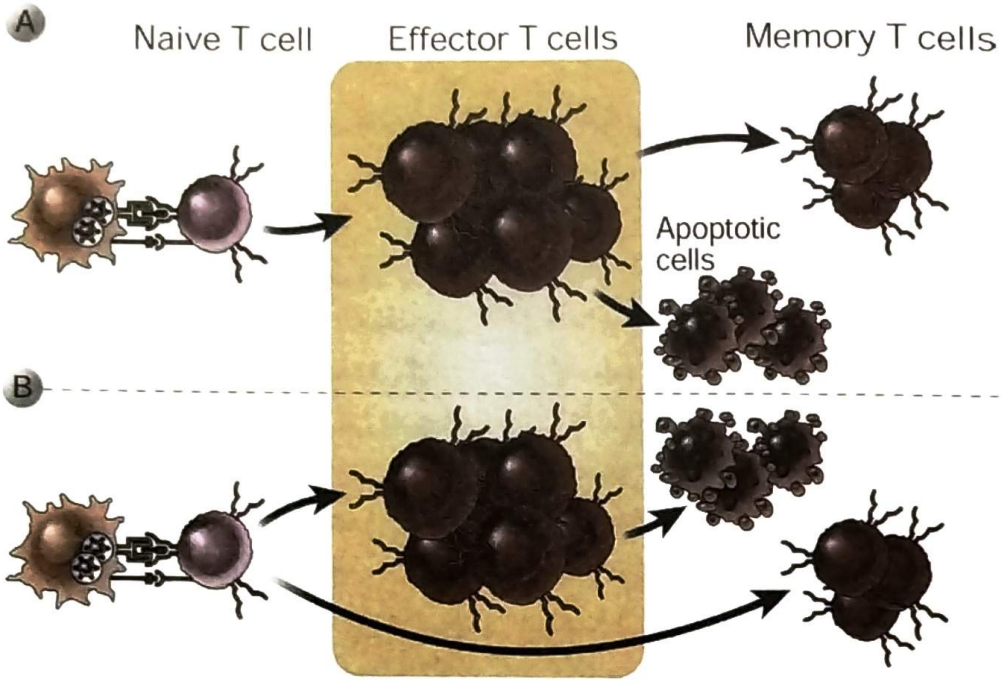
تکامل و ویژگی‌های سلول‌های T خاطره‌ای

پاسخ‌های ایمنی با واسطهٔ سلول T به یک آنتی‌ژن معمولاً منجر به تولید سلول‌های T خاطره‌ای اختصاصی آنتی‌ژن می‌شوند که ممکن است برای سال‌ها و حتی در تمام طول عمر باقی بمانند. سلول‌های خاطره‌ای دفاع مؤثر علیه پاتوژن‌هایی که در محیط شایع می‌باشند و بدن با آنها به طور مکرر مواجه می‌شود، فراهم می‌سازند. علی‌رغم اهمیت خاطره ایمنی، پرسش‌های اساسی بسیاری در مورد تولید و حفظ سلول‌های خاطره‌ای هنوز بی‌پاسخ مانده است.

سلول‌های خاطره‌ای ممکن است از سلول‌های مجری در طی یک مسیر خطی تکامل پیدا می‌کنند یا این که جمعیت‌های مجری و خاطره‌ای تمایز انشعاب‌پذیری را پی می‌گیرند و دارای دو سرنوشت مختلف از لنفوسیت‌های فعال شده توسط آنتی‌ژن و سایر محرک‌ها می‌باشند (شکل ۱۳–۹). مکانیسم‌هایی که تعیین می‌کند یک سلول T منفرد تحریک شده با آنتی‌ژن، به یک سلول T مجری با طول عمر کوتاه تبدیل شود یا وارد مخزن سلول خاطره‌ای با طول عمر طولانی شود، ثابت نشده است. با این حال، با کاهش یافتن (contract) سلول‌های T مجری، مخزن کوچکی از سلول‌های مجری پیش‌ساز خاطره که غالباً memory precursor effector cells یا MPECs نامیده می‌شوند، ایجاد شده که جمعیت‌های خاطره‌ای عمدتاً از آنها ایجاد می‌شوند. سیگنال‌هایی که تکامل سلول‌های خاطره‌ای را پیش می‌برد، به طور کامل شناخته نشده است. این سیگنال‌ها ممکن است شامل قدرت تحریک TCR، سطح کمک‌تحریکی، محیط سایتوکاینی و سایر موارد باشد. هیچ فاکتور نسخه‌برداری واحدی تعیین نمی‌کند که یک سلول T تحریک شده توسط آنتی‌ژن، به یک سلول مجری نهایی و یا یک سلول خاطره‌ای تبدیل شود؛ بلکه این انتخاب ممکن است به وسیله تفاوت‌های کمی در فاکتورهای نسخه‌برداری متعدد و برنامه‌ریزی مجدد اپی‌ژنتیکی، کنترل شود.

خصوصیات سلول‌های T خاطره‌ای

ویژگی‌های مشخص‌کننده سلول‌های خاطره‌ای شامل توانایی بقاء برای دوره‌های طولانی پس از حذف آنتی‌ژن و ایجاد پاسخ‌های وسیع‌تر و سریع‌تر به آنتی‌ژن



شکل ۱۳-۹. تکامل سلول‌های T خاطره‌ای. در پاسخ به آنتی‌ژن و کمک محرک، سلول‌های T بکر به سلول‌های مجری و خاطره‌ای تمایز می‌یابند. **A.** براساس مدل خطی تمایز سلول T خاطره‌ای، بیشتر سلول‌های مجری می‌میرند و برخی از آنها که زنده مانده‌اند به جمعیت خاطره‌ای تکامل پیدا می‌نمایند. **B.** براساس مدل شاخه‌ای تمایز، سلول‌های مجری و خاطره‌ای، سرنوشت‌های متفاوت سلول‌های T فعال شده می‌باشند.

در مقایسه با سلول‌های بکر می‌باشد. بسیاری از ویژگی‌های سلولهای خاطره شامل این خصوصیات می‌باشد.

- ***سلول‌های خاطره میزان افزایش یافته‌ای از پروتئین‌های ضد آپوپتوزی را بیان می‌کنند، که می‌تواند مسئول بقای طولانی مدت آنها باشد.*** در حالی که سلول‌های بکر برای هفته‌ها یا ماه‌ها زنده می‌مانند و توسط سلول‌های بالغ که در تیموس تکامل می‌یابند، جایگزین می‌شوند، سلول‌های T خاطره‌ای سال‌ها زنده باقی می‌مانند. بنابراین همان‌طور که سن انسان بالا می‌رود و در محیط اطراف خود به طور دائم با عوامل عفونی مواجه می‌شود و به آنها پاسخ می‌دهد، نسبت سلول‌های خاطره‌ای القاء شده توسط این میکروب‌ها نیز در مقایسه با سلول‌های بکر به طور پیش‌رونده‌ای افزایش می‌یابد. در افراد با سن بیش از ۵۰ سال، نیم یا بیشتر از نیمی از سلول‌های T در گردش، سلول‌های خاطره‌ای می‌باشند (شکل ۱۲-۲ را ببینید). پروتئین‌های ضد آپوپتوز که بقای سلول خاطره را القاء می‌کنند شامل BCL-2 و $BCL\text{-}X_L$ می‌باشند، که آپوپتوز القا شده به واسطه کمبود سیگنال‌های بقاء را، مسدود می‌کنند (شکل ۱۰-۱۵ را ببینید). حضور این پروتئین‌ها به سلول‌های خاطره اجازه می‌دهد که حتی پس از حذف شدن آنتی‌ژن و فروکش کردن پاسخ‌های ایمنی ذاتی، زمانی که محرک بقا و تکثیر سلول T مجری دیگر وجود ندارند، بقا یابند.
- ***سلول‌های خاطره نسبت به سلول‌های بکر اختصاصی برای آنتی‌ژن مشابه سریع‌تر به تحریک آنتی‌ژنی پاسخ می‌دهند.*** برای مثال مطالعات بر روی موش‌ها، نشان داد که سلول‌های T بکر در پاسخ به آنتی‌ژن در عرض ۵ تا ۷ روز، به سلول‌های مجری تمایز پیدا می‌کنند، اما سلول‌های خاطره‌ای در عرض ۱ تا ۳ روز، عملکردهای اجرایی را کسب می‌نمایند (شکل ۲-۱ را ببینید). این یکی از علت‌هایی است که چرا پاسخ‌های ثانویه به مواجهه با آنتی‌ژن، سریع‌تر از پاسخ‌های اولیه هستند. یک توضیح احتمالی برای این پاسخ سریع این است که، لوکوس ژنی سایتوکاین‌ها و مولکول‌های

عملکردی دیگر در سلول‌های خاطره‌ای، به دلیل تغییرات متیلاسیون و استیلاسیون هیستون‌ها، به طور ثابت در یک وضعیت در دسترس قرار می‌گیرند. این تغییرات اپی‌ژنتیکی، پاسخ سریع به آنتی‌ژن را باعث می‌شوند.

- ***تعداد سلول‌های T خاطره‌ای اختصاصی برای هر آنتی‌ژن بیش از تعداد سلول‌های بکر اختصاصی برای همان آنتی‌ژن می‌باشد.*** همانطور که پیش از این بحث شد، تکثیر منجر به یک گسترش کلونی وسیع در همهٔ پاسخ‌های ایمنی آداپتیو می‌شود و سلول‌های خاطره که از کلون گسترش یافته باقی مانده‌اند، ۱۰ تا ۱۰۰ مرتبه بیش از سلول‌های بکر قبل از مواجهه با آنتی‌ژن می‌باشد. افزایش اندازهٔ کلون، یک دلیل این موضوع است که مواجهه با آنتی‌ژن در یک فرد قبلاً ایمونیزه شده یک پاسخ بزرگ‌تر در مقایسه با ایمن‌سازی اولیه در یک فرد بکر ایجاد می‌کند.
- ***سلول‌های خاطره قادرند به بافت‌های محیطی مهاجرت کرده و به آنتی‌ژن‌ها در این مکان‌ها پاسخ دهند.*** همان طور که در فصل ۳ بحث شد، سلول‌های T بکر ترجیحاً به اندام‌های لنفاوی ثانویه یعنی جایی که آنها برای اولین بار به آنتی‌ژن‌ها پاسخ می‌دهند، مهاجرت می‌کنند، اما سلول‌های خاطره تقریباً به هر بافتی می‌توانند مهاجرت کنند. این تفاوت‌ها به بروز متفاوت مولکول‌های چسبندگی و پذیرنده‌های کموکاینی مربوط می‌شود. به علاوه سلول‌های خاطره نسبت به سلول‌های بکر وابستگی کمتری به کمک تحریکی دارند، که به سلول‌های خاطره اجازه می‌دهد به آنتی‌ژن‌های عرضه شده با انواع وسیعی از APCها در بافت‌های محیطی پاسخ بدهند؛ در مقابل، همان طور که پیشتر بیان شد، سلول‌های T بکر وابسته به عرضه آنتی‌ژن به وسیله DCهای بالغ در اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌باشند.
- ***سلول‌های خاطره‌ای تکثیر آهسته‌ای انجام می‌دهند و این توانایی خود تجدیدشوندگی (self-renew) باعث عمر طولانی مخزن خاطره‌ای می‌شود.*** چرخه سلولی این سلول‌ها توسط سایتوکاین‌ها پیش برده می‌شود. به دلیل توانایی خود تجدیدشوندگی، سلول‌های خاطره‌ای شبیه سلول‌های بنیادی می‌باشند. اگرچه آنها برای مدت طولانی زنده می‌مانند، اما سلول‌های خاطره‌ای از نظر عملکرد غیرفعال هستند و جهت تبدیل به سلول‌های مجری عملکردی، باید دوباره به وسیله آنتی‌ژن تحریک شوند.
- ***حفظ سلول‌های خاطره‌ای وابسته به سایتوکاین‌ها اما بی‌نیاز از شناسایی آنتی‌ژن می‌باشد.*** با اهمیت‌ترین سایتوکاین جهت حفظ سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ خاطره‌ای، IL-7 می‌باشد که همچنین نقش کلیدی در تکامل اولیه لنفوسیت (فصل ۸ را ببینید) و در بقاء سلول‌های T بکر (فصل ۲ را ببینید) ایفاء می‌کند. همان‌طور که پیش‌بینی می‌شود، بیان افزایش یافته پذیرندهٔ IL-7 (CD127) مشخصه سلول‌های T خاطره‌ای می‌باشد. سلول‌های $CD8^+$ T خاطره‌ای همچنین وابسته به سایتوکاین IL-15 جهت بقای خودشان می‌باشند. IL-7 و IL-15 بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز را القاء و تکثیر در سطح پائین را تحریک می‌نمایند و هر دو سایتوکاین، جمعیت‌های سلول‌های T خاطره‌ای را برای دوره‌های زمانی طولانی مدت حفظ می‌کنند. توانایی سلول‌های خاطره‌ای به بقا بدون شناسایی آنتی‌ژن توسط آزمایش‌هایی در موش‌هایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آنها پس از تکامل لنفوسیت‌های بالغ به‌صورت ژنتیکی حذف شده‌اند، ثابت شده است. در این موش‌ها، تعداد لنفوسیت‌های بکر به سرعت کاهش می‌یابد، اما سلول‌های خاطره‌ای حفظ می‌شوند.

به نظر می‌رسد که قابل اطمینان‌ترین مارکرهای فنوتیپی سلول‌های T خاطره‌ای، بروز سطحی پذیرنده IL-7 و یک پروتئین با عملکرد نامشخص به نام CD27 و عدم حضور مارکرهای سلول‌های T بکر و سلول‌های T اخیراً فعال شده می‌باشد (جدول ۵-۲، را ببینید). در انسان اکثر سلول‌های T بکر ایزوفرم ۲۰۰-KD از مولکول سطحی CD45 تحت عنوان («restricted A») CD45RA و اکثر سلول‌های T خاطره‌ای یک ایزوفرم ۱۸۰-KD از CD45 را بارز می‌نمایند که CD45RO نامیده می‌شود (فصل ۲ را ببینید).

سلول‌های T خاطره‌ای $CD4^+$ و $CD8^+$، هر دو هتروژن می‌باشند و بر اساس خصوصیات لانه‌گزینی homing و اعمال به زیرردههایی تقسیم می‌شوند. سه زیرردهٔ اصلی از سلول‌های T خاطره‌ای شناخته شده‌اند.

- **سلول‌های T خاطره‌ای مرکزی** (T_{CM}) پذیرندهٔ کموکاینی CCR7 و مولکول چسبندگی سلکتین ـ L را بارز و عمدتاً در غدد لنفاوی لانه‌گزینی می‌نمایند. این سلول‌ها ظرفیت محدودی جهت انجام اعمال اجرایی در زمان مواجهه با آنتی‌ژن دارند، اما دچار پاسخ‌های تکثیری سریع می‌شوند و تعداد زیادی سلول‌های اجرایی در پی برخورد با آنتی‌ژن تولید می‌نمایند. آنها مخزنی از سلول‌های خاطره‌ای فراهم می‌کنند که می‌توانند به برخورد با آنتی‌ژن پاسخ داده و به سلول‌های اجرایی تکامل یابند.
- از طرف دیگر **سلول‌های T خاطره‌ای مجری** (T_{CM})، CCR7 یا سلکتین ـ L را بارز نمی‌کنند و در جایگاه‌های محیطی به خصوص بافت‌های مخاطی لانه‌گزینی می‌نمایند. در پی تحریک آنتی‌ژنی، سلول‌های T_{EM} به سرعت سایتوکاین‌های مؤثری همچون IFN-γ تولید می‌کنند یا سیتوتوکسیک می‌شوند، اما این سلول‌ها تکثیر زیادی انجام نمی‌دهند. بنابراین این زیرردهٔ اجرایی جهت پاسخ سریع در مواجهه با یک میکروب آماده می‌باشند، اما حذف کامل عفونت همچنین نیازمند تعداد زیادی سلول‌های مجری تولید شده از مخزن سلول‌های T خاطره‌ای مرکزی می‌باشد. یک زیرردهٔ از سلول‌های T_{EM} در انسان‌ها، ایزوفرم CD45RA را که از ویژگی‌های سلول‌های T بکر است، بارز می‌نمایند. این جمعیت، سلول‌های TEMRA (T effector memory RA^+) نامیده می‌شوند و این که آیا ویژگی‌های عملکردی منحصر به فرد دارند یا خیر، مشخص نشده است.
- **سلول‌های خاطره‌ای مقیم بافت** (T_{RM}) در بافت‌های غیرلنفوئیدی متنوعی حضور دارند، در خون گردش نمی‌کنند، و ممکن است دفاع سریعی را علیه میکروب‌ها در بافت‌ها فراهم کنند. بیشتر این سلول‌ها سطوح بالایی از CD69 را بارز می‌کنند، مولکولی که بروز S1PR1 را کاهش می‌دهد (فصل ۳ را ببینید). در نتیجه، این سلول‌ها به غلظت بالای S1P در لنف و خون، پاسخ نداده و در بافت‌ها می‌مانند. چهارمین جمعیت از سلول‌های T خاطره‌ای که **سلول‌های T خاطره‌ای محیطی** (T_{PM}) نامیده می‌شوند، توصیف شده‌اند. این سلول‌ها سهم مهمی در پاسخ‌های ثانویه در بافت‌ها دارند و برخلاف سلول‌های T_{RM}، قادر به حرکت بین گردش خون و بافت‌ها هستند.

سلول‌های T خاطره‌ای همچنین از لحاظ الگوی سایتوکاینی هتروژن می‌باشند. برای نمونه برخی سلول‌های T خاطره‌ای $CD4^+$ از سلول‌های T فعال‌شده‌ای که هنوز به فنوتیپ‌های Th1، Th2 یا Th17 متعهد نشده‌اند، مشتق می‌شوند (در فصل ۱۰ شرح داده شده است) و زمانی که در مواجهه با آنتی‌ژن و سایتوکاین‌ها مجدداً فعال می‌شوند، می‌توانند به هر یک از این زیرردهها متمایز شوند. سایر سلول‌های T خاطره‌ای از سلول‌های مجری Th1، Th2 یا Th17 تمایز یافته، مشتق می‌شوند و الگوی سایتوکاینی مربوطه را در پی فعال‌شدن مجدد حفظ می‌کنند.

کاهش پاسخ‌های سلول T

حذف آنتی‌ژن باعث تضعیف پاسخ‌های سلول T می‌شود و این کاهش مسئول حفظ هموستاز در سیستم ایمنی می‌باشد. چندین مکانیسم جهت کاهش پاسخ در نظر گرفته می‌شود.

- **مرگ سلولی (Cell death).** زمانی که آنتی‌ژن حذف می‌شود و پاسخ ایمنی ذاتی همراه با مواجهه آنتی‌ژن کاهش می‌یابد، سیگنال‌هایی که به طور طبیعی لنفوسیت‌های فعال را زنده و در حال تکثیر نگه می‌دارد، دیگر حضور ندارند. همان‌طور که قبلاً اشاره شد تحریک کمکی و فاکتورهای رشد همچون IL-2 بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز BCL-2 و $BCL\text{-}X_L$ را در لنفوسیت‌های فعال تحریک می‌کنند و این پروتئین‌ها سلول‌ها را زنده نگه می‌دارند. به محض آنکه سطح تحریک کمکی و مقدار IL-2 در دسترس کاهش می‌یابد، مقادیر پروتئین‌های ضدآپوپتوز در سلول‌ها افت می‌نماید. در همان زمان، محرومیت از فاکتور رشد

حس‌گرهای استرس سلولی (همچون BH3-only protein BIM) را فعال می‌نماید که باعث آغاز مسیر میتوکندری آپوپتوز می‌شود که دیگر توسط پروتئین‌های ضدآپوپتوز مهار نمی‌شود (شکل ۱۰-۱۵ را ببینید). نتیجهٔ نهایی این تغییرات آن است که اکثر سلول‌هایی که در پی فعال‌شدن تولید شده بودند، می‌میرند و تولید سلول‌هایی که به تازگی فعال شده‌اند، کاهش می‌یابد، بنابراین مخزن لنفوسیت‌های فعال شده با آنتی‌ژن محدود می‌شود.

- **مهار فعال‌شدن سلول T (Inhibition of T cell activation).** تعدادی از مکانیسم‌ها، پاسخ‌های سلول T را پس از شروع، مهار می‌کنند. این مکانیسم‌ها احتمالاً در کاهش فیزیولوژیکی پاسخ‌های ایمنی به پاتوژن‌ها شرکت می‌کنند و همچنین در حفظ تحمل به خود حائز اهمیت هستند.
  - **سیگنال‌های فعال کننده کاهش یافته.** چندین آنزیم درون سلولی جهت محدودکردن طول مدت یا بزرگی پاسخ‌های فعال‌شدن سلول T عمل می‌کنند. این موارد فسفاتازهایی مانند SHP-1، SHP-2 و SHIP که سوبستراهای سیگنال‌رسانی را دفسفریله می‌کنند، و لیگازهای یوبیکوئیتین E3 مثل CBL-b که واسطه‌های سیگنال‌رسانی فعال شده را تخریب می‌کنند، شامل می‌شوند (**فصل ۷** را ببینید). این آنزیم‌ها ممکن است پس از درگیرشدن مسیرهای TCR و کمک تحریکی، فعال شوند.
  - **درگیرشدن مولکول‌های مهاری سطح سلول.** همان‌طور که پیشتر ذکر شد، PD-1 و CTLA-4 بر سطح لنفوسیت‌های فعال شده بارز می‌شوند و هر دو احتمالاً در جهت محدود کردن فعال‌شدن ادامه‌دار سلول، عمل می‌کنند. افزایش بیان CTLA-4 بر سطح سلول‌های T که اخیراً فعال شده‌اند، احتمالاً در درجه اول در رقابت با CD28 برای پروتئین‌های B7، فعال‌شدن سلول‌های T را در غدد لنفاوی مهار کرده و بنابراین از ایجاد سلول‌های مجری و خاطره‌ای جلوگیری می‌کند. PD-1 در هر دو سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T فعال شده، القا می‌شود. عملکرد مهاری آن به بهترین شکل در مبحث مهار سلول‌های $CD8^+$ T قبلاً فعال شده در بافت‌های محیطی، قابل فهم می‌باشد. مشخص نیست که آیا این عوامل کمک مهاری کلیه پاسخ‌های سلول T و یا عمدتاً پاسخ‌های علیه آنتی‌ژن‌های گزینش شده را تنظیم می‌کنند (به عنوان مثال، برای PD-1، برخی ویروس‌ها، تومورها و آنتی‌ژن‌های خودی (**فصل ۱۵** را ببینید).
  - **سلول‌های T تنظیمی.** بیشتر پاسخ‌های ایمنی که سلول‌های T مجری در آنها فعال می‌شوند، با تکامل و فعال‌شدن سلول‌های T تنظیمی همراه هستند. سلول‌های T تنظیمی جهت مهار پاسخ‌های سلول T به چندین روش از جمله تعامل CTLA-4 بر سطح آنها با B7 بر سطح APCها، عمل می‌کنند (همان‌طور که در **فصل ۱۵** بیشتر بحث شده است). سلول‌های T تنظیمی ایمونوپاتولوژی را طی عفونت محدود کرده و خودایمنی و آلرژی را نیز سرکوب می‌کنند.

خلاصه

- پاسخ‌های سلول T از طریق سیگنال‌های تولید شده در اثر شناسایی کمپلکس‌های پپتید ـ MHC موجود بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) توسط پذیرنده سطح سلول T (TCR) و از طریق سیگنال‌های فراهم شده توسط کمک محرک‌های بارزشده به صورت همزمان بر سطح APC ها آغاز می‌شود.
- شناخته‌شده‌ترین کمک محرک‌ها، اعضاء خانوادهٔ B7 می‌باشند که توسط پذیرنده‌های خانوادهٔ CD28 بارز شده روی سلول‌های T شناسایی می‌شوند. بروز کمک محرک‌های B7 روی APC ها از طریق مواجهه با میکروب‌ها افزایش می‌یابد که مکانیسمی جهت تولید پاسخ‌های مطلوب علیه پاتوژن‌های عفونی فراهم می‌نماید. برخی اعضاء خانواده CD28 پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کند و پیامد شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T، از طریق تعادل بین اشغال پذیرنده‌های فعال کننده و مهاری این خانواده تعیین می‌شود.
- پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها شامل

تغییرات در بروز مولکول‌های سطحی، سنتز سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌های سایتوکاینی، تکثیر سلولی و تمایز به سلول‌های مجری و خاطره‌ای می‌باشند.

- مولکول‌های سطحی که بروز آنها در پی فعال‌شدن سلول‌های T القاء می‌شوند شامل پروتئین‌های دخیل در نگهداری سلول‌های T در اندام‌های لنفاوی، سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌های سایتوکاینی، مولکول‌های اجرایی و تنظیمی و مولکول‌های مؤثر در مهاجرت سلول‌های T می‌باشند.
- در زمان کوتاهی پس از فعال‌شدن، سلول‌های T سایتوکاین اینترلوکین ۲ (IL-2) را تولید و مقادیر بالایی پذیرنده عملکردی IL-2 را بارز می‌نمایند. Il-2 تکثیر سلول‌ها را پیش می‌برد که می‌تواند باعث گسترش قابل توجه کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن شود.
- برخی از سلول‌های T فعال‌شده به سلول‌های خاطره‌ای تمایز می‌یابند که برای مدت زمان طولانی زنده می‌مانند و به سرعت در برخورد با آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. حفظ سلول‌های خاطره‌ای وابسته به سایتوکاین‌هایی همچون IL-7 می‌باشد که بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز را القاء و چرخهٔ سلولی را تا حدودی تحریک می‌نماید. سلول‌های خاطره‌ای ناهمگون و متشکل از جمعیت‌هایی می‌باشند که از نظر خصوصیات مهاجرتی و پاسخ‌های عملکردی متفاوت می‌باشند.
- پاسخ‌های سلول T پس از حذف آنتی‌ژن کاهش می‌یابد، بنابراین سیستم را به حالت استراحت باز می‌گرداند. این کاهش به این دلیل است که سیگنال‌های فعال‌شدن دائم لنفوسیت‌ها حذف می‌گردند و نیز به علت مکانیسم‌های مهاری متنوع می‌باشد.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

T Cell Activation

Buchholz VR, Schumacher TN, Busch DH. T cell fate at the single-cell level. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:65–92.

Chapman NM, Boothby MR, Chi H. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:55–70.

Grossman Z, Paul WE. Dynamic tuning of lymphocytes: physiological basis, mechanisms, and function. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:677–713.

Huppa JB, Davis MM. The interdisciplinary science of T-cell recognition. *Adv Immunol*. 2013;119:1–50.

Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol*. 2015;16:343–353.

Jenkins MK, Moon JJ. The role of naive T cell precursor frequency and recruitment in dictating immune response magnitude. *J Immunol*. 2012;188:4135–4140.

Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout Life. *Immunity*. 2018;48:202–213.

Malissen B, Bongrand P. Early T cell activation: integrating biochemical, structural, and biophysical cues. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:539–561.

Costimulation: B7, CD28, and More

Attanasio J, Wherry EJ. Costimulatory and coinhibitory receptor pathways in infectious disease. *Immunity*. 2016;44:1052–1068.

*Bretscher P, Cohn M. A theory of self-nonself discrimination. *Science*. 1970;169:1042–1049. *(The two-signal model for lymphocyte activation.)*

Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:227–242.

Esensten JH, Helou YA, Chopra G, et al. CD28 Costimulation: from mechanism to therapy. *Immunity*. 2016;44:973–988.

Linsley PS, Clark EA, Ledbetter JA. T-cell antigen CD28 mediates adhesion with B cells by interacting with activation antigen B7/BB-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:5031–5035.

*Martin PJ, Ledbetter JA, Morishita Y, et al. A 44 kilodalton cell surface homodimer regulates interleukin 2 production by activated human T lymphocytes. *J Immunol*. 1986;136:3282–3287; and Weiss A, Manger B, Imboden J. Synergy between the T3/antigen receptor complex and Tp44 in the activation of human T cells. *J Immunol*. 1986;137:819–825. *(The two virtually contemporaneous publications that demonstrated that CD28 provided the second signal for T cell activation.)*

Muller J, Baeyens A, Dustin ML. Tumor necrosis factor receptor superfamily in T cell priming and effector function. *Adv Immunol*. 2018;140:21–57.

van den Broek T, Borghans JAM, van Wijk F. The full spectrum of human naive T cells. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:363–373.

Ward-Kavanagh LK, Lin WW, Sedy JR, Ware CF. The TNF receptor superfamily in co-stimulating and co-inhibitory responses. *Immunity*. 2016;44:1005–1019.

T Cell Cytokines

Abbas AK, Trotta E, Simeonov DR, et al. Revisiting IL-2: biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol*. 2018;3:eaat1492.

Boyman O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:180–190.

Calvo V, Izquierdo M. Imaging polarized secretory traffic at the immune synapse in living T lymphocytes. *Front Immunol.* 2018;9:684.

*Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo RC. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science.* 1976;193:1007-1008; and Gillis S, Smith KA. Long-term culture of tumor-specific cytotoxic T cells. *Nature.* 1977;268:154-156. *(The discovery of a soluble "factor" that stimulated the proliferation of T lymphocytes, subsequently purified and named IL-2.)*

Ross SH, Cantrell DA. Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:411–433.

Spolski R, Li P, Leonard WJ. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:648–659.

Memory T Cells

Carbone FR. Tissue-resident memory T cells and fixed immune surveillance in nonlymphoid organs. *J Immunol.* 2015;195:17–22.

Chen Y, Zander R, Khatun A, et al. Transcriptional and epigenetic regulation of effector and memory CD8 T cell differentiation. *Front Immunol.* 2018;9:2826.

Farber DL, Netea MG, Radbruch A, et al. Immunological memory: lessons from the past and a look to the future. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:124–128.

Morris SE, Farber DL, Yates AJ. Tissue-resident memory T cells in mice and humans: towards a quantitative ecology. *J Immunol.* 2019;203:2561–2569.

Mueller SN, Mackay LK. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:79–89.

Nguyen QP, Deng TZ, Witherden DA, Goldrath AW. Origins of $CD4^+$ circulating and tissue-resident memory T-cells. *Immunology.* 2019;157:3–12.

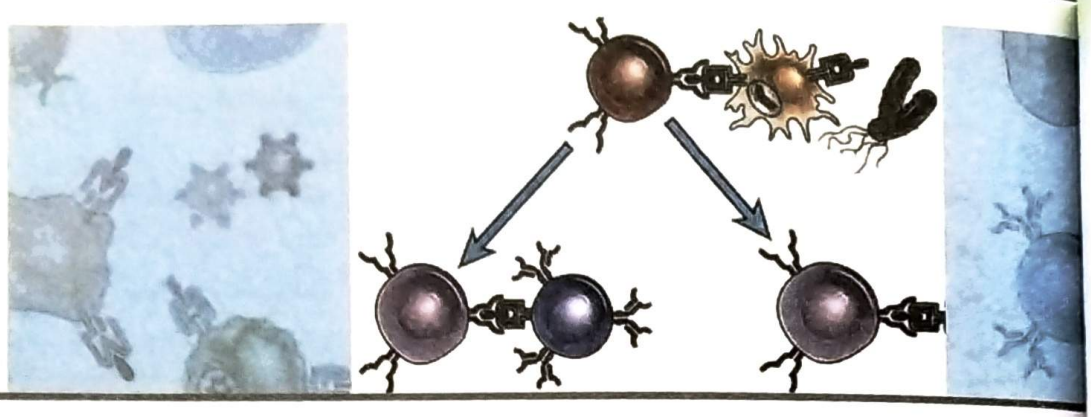
Omilusik KD, Goldrath AW. Remembering to remember: T cell memory maintenance and plasticity. *Curr Opin Immunol.* 2019;58:89–97.

Pace L, Amigorena S. Epigenetics of T cell fate decision. *Curr Opin Immunol.* 2020;63:43–50.

Rosato PC, Wijeyesinghe S, Stolley JM, Masopust D. Integrating resident memory into T cell differentiation models. *Curr Opin Immunol.* 2020;63:35–42.

*Sallusto F, Lenig D, Forster R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* 1999;401:708–712. *(The identification of central and effector memory T cells in humans, opening the way to studies of memory cell heterogeneity.)*

Szabo PA, Miron M, Farber DL. Location, location, location: tissue resident memory T cells in mice and humans. *Sci Immunol.* 2019;4(34):eaas9673.



فصل ۱۰

تمایز و عملکرد سلول‌های T مجری $CD4^+$

مروری بر پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول $T\ CD4^+$ ۳۴۸
زیر رده‌های سلول‌های T مجری $CD4^+$ ۳۵۱
خصوصیات زیررده‌های Th1، Th2 و Th17 ..... ۳۵۱
تکامل زیررده‌های Th1، Th2 و Th17 ..... ۳۵۴
زیر رده Th1 ..... ۳۵۶
تکامل سلول‌های Th1 ..... ۳۵۶
اعمال سلول‌های Th1 ..... ۳۵۷
زیر رده Th2 ..... ۳۶۰
تکامل سلول‌های Th2 ..... ۳۶۱
اعمال سلول‌های Th2 ..... ۳۶۲
زیر رده Th17 ..... ۳۶۶
تکامل سلول‌های Th17 ..... ۳۶۶
اعمال سلول‌های Th17 ..... ۳۶۷
اعمال سایر زیررده‌های سلول T یاریگر ۳۶۹
سایر زیررده‌های سلول‌های T مجری +CD4 ..... ۳۶۹
سایر سلول‌های T تولید کننده سایتوکاین ۳۶۹
خلاصه ۳۷۲

دفاع علیه میکروب‌ها، با واسطه سلول‌های T، **ایمنی وابسته به سلول (Cell-mediated immunity)** نامیده می‌شود. سلول‌های Tدر محافظت علیه پاتوژن‌های داخل سلولی و خارج سلولی و همچنین همکاری در از بین بردن سلول‌های توموری، نقش دارند. از نظر تاریخی،ایمونولوژیست‌ها ایمنی آداپتیو را به ایمنی هومورال و ایمنی سلولی تقسیم کردند؛ که (در آزمایشات حیوانی) ایمنی هومورال را می‌توان از طریق آنتی‌بادی‌ها، از دهنده ایمن شده (Immunized) به میزبانی که با آنتی‌ژن تماس نداشته (naive host)، انتقال داد، در صورتی که ایمنی وابسته به سلول را نه از طریق آنتی‌بادی‌ها بلکه به وسیله لنفوسیت‌های T منتقل می‌شود. ایمنی هومورال میکروب‌های خارج سلولی و سمومی را خنثی کرده و از بین می‌برد که برای آنتی‌بادی‌ها قابل دسترس هستند. اگرچه، آنتی‌بادی‌ها نمی‌توانند به میکروب‌هایی که درون فاگوسیت‌ها و سلول‌های دیگر زنده مانده‌اند، حمله کنند. ایمنی وابسته به سلول T جهت دفاع علیه میکروب‌های مختلف، تکامل یافته است. همچنین سلول‌های T می‌توانند کشتن میکروب‌هایی که به طور طبیعی در خارج سلول زنده می‌مانند و تکثیر می‌یابند اما به واسطه بلع توسط فاگوسیت‌هایی که به وسیله سایتوکاین‌های مشتق از سلول T فعال شده‌اند، از بین می‌روند، را افزایش دهند. بنابراین نقایص در ایمنی با واسطه سلولی منجر به افزایش استعداد ابتلا به عفونت با ویروس‌ها و باکتری‌هایی که داخل سلولی

اجباری هستند و همچنین برخی از باکتری‌ها و قارچ‌های خارج سلولی که توسط فاگوسیت‌ها حذف می‌شوند، می‌گردد. همچنین واکنش‌های ایمنی وابسته به سلول در رد آلوگرافت (فصل ۱۷)، ایمنی در برابر تومور (فصل ۱۸) و بیماری‌های ازدیاد حساسیت (فصل ۱۹) اهمیت دارند.

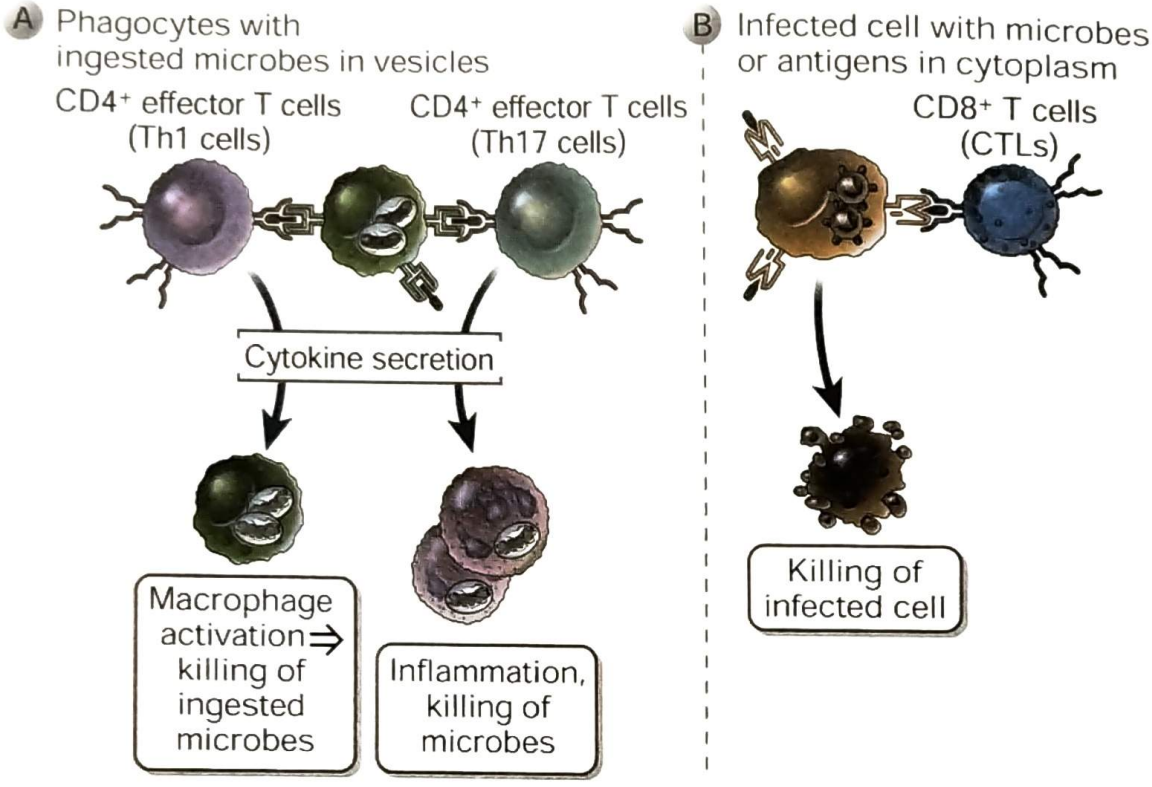
دو گروه عمده سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$، در واکنش‌های ایمنی وابسته به سلول، در مسیرهای متفاوت ولی مکمل یکدیگر، نقش دارند (شکل ۱-۱۰). ویژگی شاخص لنفوسیت‌های مجری $CD4^+$، عملکرد عمده به واسطه سایتوکاین‌های ترشح شده می‌باشد. آنها در حذف وابسته به فاگوسیت میکروب‌ها، یک نقش اساسی بازی می‌کنند، که این عملکرد به تعریف تاریخی ایمنی وابسته به سلول برمی‌گردد. همچنین سلول‌های T $CD4^+$ دیگر لکوسیت‌ها، از قبیل نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها، را فعال می‌کنند و تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B را تحریک می‌کنند. سلول‌های $CD8^+$ مجری سلول‌های آلوده و توموری را از بین می‌برند و در ریشه‌کن کردن میکروب‌ها و به طور معمول ویروس‌هایی که درون هر سلولی از جمله سلول‌های غیرفاگوسیتیک، زنده مانده و تکثیر می‌یابند، نقش اساسی ایفا می‌کنند. در این فصل نقش سلول‌های T $CD4^+$ در حذف میکروب‌ها شرح داده می‌شود. در انتها، برخی از جمعیت‌های سلول T با فراوانی کمتر که نقش‌های اصلی آنها در دفاع و بیماری‌ها به خوبی تعریف نشده است، مورد بحث قرار خواهد گرفت. تمایز و اعمال سلول‌های مجری $CD8^+$ در فصل ۱۱ بررسی می‌شود.

مروری بر پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T $CD4^+$

ترتیب وقایع در پاسخ‌های سلول‌های T $CD4^+$ شامل فعال شدن اولیه این سلول‌ها در اعضای لنفاوی برای تولید سلول‌های مجری و خاطره، مهاجرت بسیاری از این سلول‌های مجری به محل‌های عفونت، و حذف پاتوژن‌های عفونی در این مکان‌ها می‌باشد (شکل ۲-۱۰). مراحل اولیه در فعال‌شدن سلول‌های T در فصل ۹ بیان گردید و ما در این فصل تولید و عملکرد سلول‌های T $CD4^+$ مجری را مورد بحث قرار خواهیم داد.

سلول‌های T $CD4^+$ مجری در اندام‌های لنفاوی ثانویه تولید می‌شوند و بیشتر سلول‌های مجری این اندام‌ها را ترک کرده و به مکان‌های محیطی عفونت جایی که در جهت حذف میکروب‌ها فعالیت می‌کنند، مهاجرت می‌نمایند. مهاجرت سلول‌های T مجری به محل‌های عفونت وابسته به مولکول‌های چسبان اندوتلیالی و کموکاین‌های بارز شده در این محل‌ها است (فصل ۳ را ببینید). با اینکه مهاجرت عمدتاً غیروابسته به آنتی‌ژن است، سلول‌های T که آنتی‌ژن را در بافت‌ها شناسایی می‌کنند، می‌توانند به شکل ترجیحی در آن مکان‌ها باقی بمانند. در بافت‌ها، سلول‌های T با آنتی‌ژن‌های میکروبی عرضه شده توسط ماکروفاژها و سایر سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) مواجه می‌شوند. سلول‌های T که به طور اختصاصی آنتی‌ژن را شناسایی کنند، سیگنال‌هایی از طریق پذیرنده‌های آنتی‌ژنی‌شان دریافت می‌کنند که موجب افزایش میل پیوندی اینتگرین‌ها برای لیگاندهای مربوطه می‌شود. دو تا از این اینتگرین‌ها، VLA-4 و VLA-5 (very late antigens-4 and -5) به فیبرونکتین موجود در ماتریکس خارج سلولی متصل می‌شوند و سومین مولکول چسبان یعنی CD44 نیز که به میزان زیادی بر سطح سلول‌های T مجری یافت می‌شود، به هیالورونان اتصال می‌یابد. به علاوه، پذیرنده‌های کموکاینی بارز شده روی سلول‌های T فعال شده، به کموکاین‌هایی که در بافت‌ها تولید شده‌اند، متصل می‌شوند. در نتیجه این تعاملات چسبندگی و کموتاکتیک، سلول‌های T مجری اختصاصی آنتی‌ژن که با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند، در ناحیهٔ خارج عروقی باقی می‌مانند. سلول‌های T فاقد ویژگی برای آنتی‌ژن، که به محل التهاب مهاجرت می‌نمایند احتمالاً در بافت می‌میرند یا از طریق رگ‌های لنفاوی به گردش خون باز می‌گردند. همچنین برخی از سلول‌های T خاطره، با استفاده از همان مولکول‌های چسبندگی و پذیرنده‌های کموکاینی سلول‌های مجری، به بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند.

برخی از سلول‌های T $CD4^+$ که در اندام‌های لنفاوی ثانویه فعال شده‌اند، از این اندام‌ها خارج نشده اما به فولیکول‌های لنفاوی درون اندام‌ها، جایی که به سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌ها از ایزوتایپ‌های مختلف با میل پیوندی زیاد کمک می‌کنند، مهاجرت می‌کنند. این سلول‌های T یاریگر سلول‌های T یاریگر فولیکولار (Tfh) نامیده

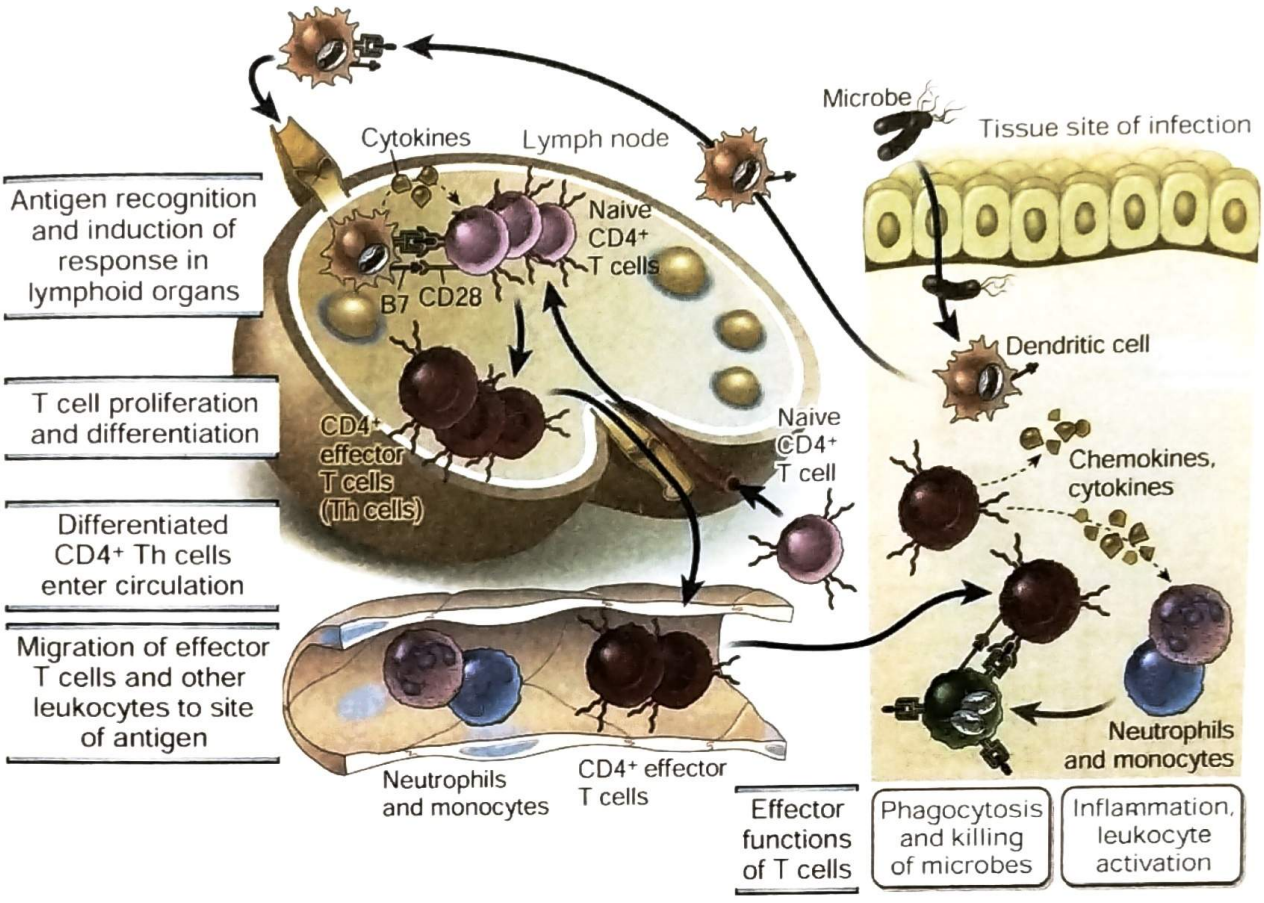


شکل ۱۰-۱. نقش سلول‌های T در ریشه‌کنی عفونت‌ها. **A.** سلول‌های $CD4^+$ T آنتی‌ژن‌های میکروب‌های فاگوسیت شده و خارج سلولی را شناسایی می‌نمایند و سایتوکاین‌ها و مولکول‌های سطحی‌ای را تولید می‌کنند که فاگوسیت‌ها را فراخوانی و فعال کرده تا میکروب‌ها را از بین ببرند. سلول‌های $CD8^+$ T همچنین می‌توانند سایتوکاین‌هایی ترشح نمایند و در واکنش‌های مشابه شرکت کنند (نشان داده نشده است). **B.** لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک $CD8^+$ (CTL ها) آنتی‌ژن‌های میکروب‌های ساکن در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده را شناسایی می‌نمایند و سلول‌ها را از بین می‌برند.

می‌شوند؛ تکامل، ویژگی‌ها و عملکرد آنها در پاسخ‌های ایمنی هومورال در فصل ۱۲ شرح داده شده است.

در پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول علیه میکروب‌های فاگوسیتوز شده، سلول‌های T به طور اختصاصی آنتی‌ژن میکروبی را شناسایی می‌کنند اما فاگوسیت‌های فراخوانی شده و دیگر سلول‌های میلوئیدی هستند که در واقع پاتوژن را تخریب می‌کنند.

بنابراین سلول‌های T مجری از رده $CD4^+$ بین شناسایی اختصاصی میکروب‌ها با فعال کردن سایر لکوسیت‌ها که میکروب‌ها را تخریب می‌کنند، ارتباط برقرار می‌کنند. این درک اساسی به طور اولیه از مطالعات ایمنی سلولی بر علیه باکتری داخل سلولی *لیستریا مونوسایتوژنز* به وجود آمد (شکل ۳-۱۰). مشخص شد موشی که قبلاً با دوز کم (غیرکشنده) *لیستریا* آلوده شده باشد نسبت به چالش با دوزهای بیشتر که برای حیوانات آلوده نشده کشنده هستند، مقاوم می‌شوند. مصونیت می‌تواند از موش آلوده به حیوانات بکر (naive) به واسطه انتقال لنفوسیت‌ها (که بعدها مشخص شد لنفوسیت‌های T هستند) و نه سرم، جزء مایع خون لخته شده که حاوی آنتی‌بادی‌هاست، منتقل گردد. این نتایج تأیید کننده این بود که دفاع اختصاصی علیه یک عفونت باکتریایی درون سلولی، توسط سلول‌های T میانجی‌گری می‌شود. اگرچه در vitro in باکتری توسط سلول‌های T از حیوانات ایمن شده کشته نمی‌شود بلکه به واسطه ماکروفاژهای فعال شده کشته می‌شود، که بر نقش مرکزی ماکروفاژها در حذف میکروب‌ها تأکید می‌کند. مطالعات این‌گونه نشان داد که دفاع علیه میکروب‌های درون سلولی، نیازمند همکاری بین سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن و فاگوسیت‌های میکروب‌کش می‌باشد. ما امروزه می‌دانیم که این نوع از تعامل



شکل ۲-۱۰. مراحل پاسخ‌های ایمنی سلولی وابسته به سلول‌های $T\ CD4^+$. سلول‌های $T\ CD4^+$ پپتیدهایی را شناسایی می‌کنند که از آنتی‌ژن‌های پروتئینی منشاء گرفته‌اند و بر سطح سلول‌های دندریتیک در اندام‌های لنفاوی ثانویه عرضه شده‌اند. لنفوسیت‌های T تحریک می‌شوند تا تکثیر پیدا کنند و به سلول‌های مجری (و خاطره‌ای) تمایز یابند که وارد جریان خون می‌شوند و به جایگاه‌های عفونت در بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند. در بافت‌ها، سلول‌های T مجری آنتی‌ژن را شناسایی کرده و با ترشح سایتوکاین‌هایی که لکوسیت‌های بیشتری را فراخوانی کرده و فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند در جهت حذف عفونت پاسخ می‌دهند.

یکی از اجزاء مهم ایمنی سلولی است.

بلعیدن و حذف میکروب‌ها به وسیله فاگوسیت‌ها هم یک واکنش عمده ایمنی ذاتی می‌باشد، اما سلول‌های T به شدت این عملکرد فاگوسیت‌ها را افزایش می‌دهند. همان طور که در فصل ۴ بحث شد، فاگوسیت‌ها میکروب‌ها را شناسایی کرده و به واسطه الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن از جمله لیگاندهای Toll-like receptor (TLR) فعال می‌شوند و قدرت تخریب انواع مختلفی از میکروب‌ها را دارند. با این وجود، بسیاری از پاتوژن‌های عفونی به نحوی تکامل یافته‌اند که می‌توانند در مقابل این مکانیسم‌های ایمنی ذاتی مقاومت کرده و درون ماکروفاژها زنده بمانند و حتی تکثیر کنند. در چنین عفونت‌هایی، سلول‌های T آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی را شناسایی کرده و فاگوسیت‌ها را فعال نموده، و آنها را در تخریب میکروب‌هایی که ممکن است عملکردهای ذاتی ماکروفاژها به تنهایی و در غیاب کمک سلول T قادر به حذف کردن آنها نباشد، توانمند می‌سازد. سلول‌های T مجری $CD4^+$ فاگوسیت‌ها را از طریق مولکول‌های سطحی، مشخصاً لیگاند CD40 (CD40L)، و سایتوکاین‌های مترشحه فعال می‌کنند. زمانی که فعال‌شدن ماکروفاژها را در ادامه این فصل بررسی کنیم، خواهیم دید که چگونه این سیگنال‌ها با یکدیگر همکاری می‌کنند.

التهاب متشکل از فراخوانی و فعال‌سازی لکوسیت‌ها همراه با تعداد زیادی از واکنش‌های لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$ می‌باشد. این التهاب وابسته به

سلول T، به عنوان یک مکانیسم دفاع ضد میکروبی عمل کرده، اما می‌تواند به بافت‌ها نیز آسیب برساند. هنگامی که یک واکنش سلول T باعث آسیب می‌شود، **ازدیاد حساسیت تأخیری (delayed-typed hypersensitivity [DTH])** نامیده می‌شود و واژه ازدیاد حساسیت به یک پاسخ ایمنی بیش از اندازه و آسیب‌رسان مربوط می‌شود. DTH به وفور همراه با ایمنی وابسته به سلول حفاظتی علیه میکروب‌ها اتفاق می‌افتد و ممکن است علت بسیاری از آسیب‌های همراه با انواع خاصی از عفونت‌ها و بیماری‌های خودایمن باشد (فصول ۱۶ و ۱۹ را ببینید).

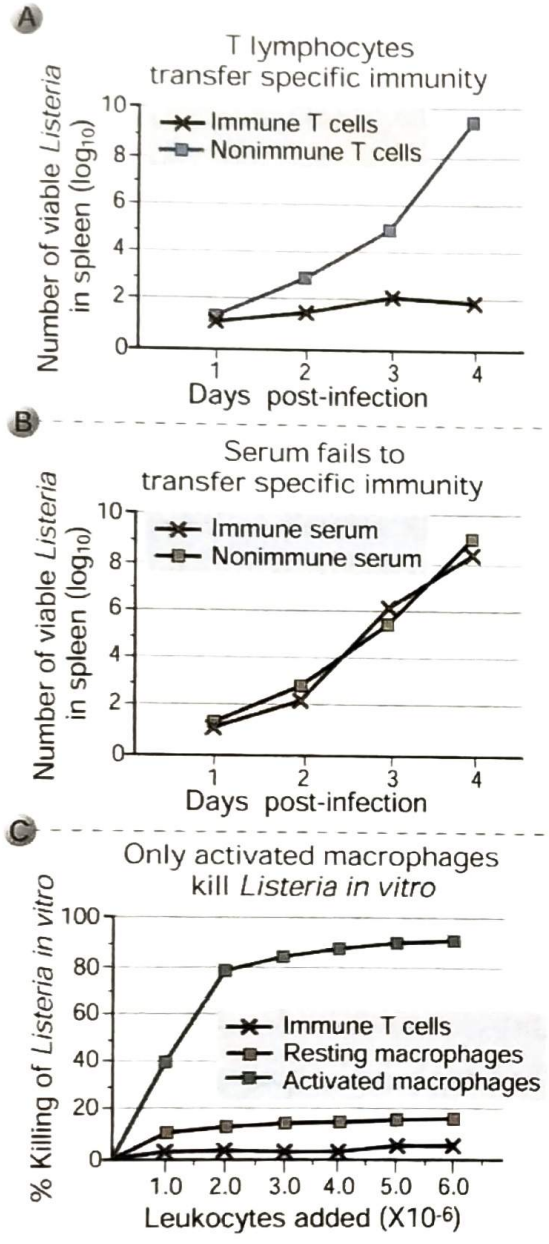
به دلیل اینکه اعمال سلول‌های $CD4^+$ T به طور عمده توسط سایتوکاین‌ها میانجی‌گری می‌شود، تمایل زیادی برای توصیف این سایتوکاین‌ها، سلول‌های ترشح کننده آنها و چگونگی فعالیت آنها وجود دارد. یکی از مهم‌ترین کشفیات ایمونولوژی، شناسایی جمعیت‌های سلول‌های T مجری $CD4^+$ بوده است که دسته‌های متفاوت سایتوکاین‌ها را تولید کرده و بنابراین اعمال متفاوتی را انجام می‌دهند. ما با توصیف خصوصیات مهم این زیر رده‌ها و سپس توضیح تکامل و عملکرد هر جمعیت آغاز خواهیم کرد.

زیر رده‌های سلول‌های T مجری $CD4^+$

چهار زیر رده عمده از سلول‌های T مجری $CD4^+$ وجود دارد، که سه مورد از آنها، به نام‌های Th1، Th2 و Th17، دسته‌های متفاوتی از سایتوکاین‌ها را ترشح می‌نمایند، و در دفاع میزبان علیه انواع متفاوت پاتوژن‌های عفونی عمل کرده و در انواع متمایزی از آسیب بافتی در بیماری‌های ایمونولوژیک دخیل می‌باشند (شکل ۴-۱۰ را ببینید). زیر رده چهارم سلول‌های Tfh هستند که در ایمنی به واسطه آنتی‌بادی اهمیت دارند و در **فصل ۱۲** شرح داده شده‌اند. سلول‌های T تنظیمی جمعیت دیگری از سلول‌های $CD4^+$ T می‌باشند. این سلول‌ها، سلول‌های مجری نیستند؛ بلکه عملکرد این سلول‌ها کنترل واکنش‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه می‌باشد، و در فصل ۱۵ در بخش تحمل ایمونولوژیک شرح داده خواهند شد.

خصوصیات زیررده‌های Th1، Th2 و Th17

چندین سال پیش مشخص شد که پاسخ‌های میزبان به انواع



شکل ۳-۱۰. ایمنی وابسته به سلول در برابر لیستریا مونوسایتوژنز. ایمنی در برابر *L.* مونوسایتوژنز از طریق مهار رشد باکتریها در طحال حیواناتی که با مقدار مشخصی باکتری زنده تلقیح شده‌اند، سنجیده می‌شود. این نوع ایمنی را می‌توان توسط لنفوسیت‌های T به موش‌های طبیعی انتقال داد **(A)** ولی توسط سرم قابل انتقال نیست **(B)** از موش‌های هم ژنی که قبلاً با *L.* منوسایتوژنز کشته شده یا با دوزهای کمی از این باکتری ایمن شده‌اند، انتقال داد. در یک سنجش ایمنی وابسته به سلول در شرایط in vitro، باکتری‌ها توسط ماکروفاژهای فعال کشته می‌شوند نه سلول‌های T **(C)**.

عفونت‌ها تا حد زیادی متفاوت است، همانطور که واکنش‌ها در بیماری‌های ایمونولوژیک، متفاوت می‌باشند. برای نمونه واکنش ایمنی به باکتری‌هایی که درون فاگوسیت‌ها زنده می‌مانند، مثل *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* به وسیله ماکروفاژهای فعال انجام می‌شود، در حالی که واکنش به کرم‌ها متشکل از تولید آنتی‌بادی IgE و فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. به علاوه، در تعداد زیادی از بیماری‌های خودایمن مزمن، آسیب بافتی به دلیل التهاب غنی از نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها ایجاد می‌شود، در حالی که در بیماری‌های آلرژیک، ضایعات حاوی تعداد زیادی ائوزینوفیل همراه با سایر لکوسیت‌ها می‌باشند. فهم این موضوع که همهٔ این واکنش‌های ایمونولوژی متنوع، از نظر فنوتیپ وابسته به سلول‌های $T\,CD4^+$ می‌باشند، باعث شکل‌گیری سؤال آشکاری گردید: چگونه سلول‌های $CD4^+$ مشابه می‌توانند چنین پاسخ‌های متفاوتی ایجاد نمایند؟ همان طور که هم اکنون می‌دانیم، سلول‌های $T\,CD4^+$، متشکل از زیررده‌هائی از سلول‌های مجری می‌باشند، که مجموعه‌های مجزائی از سایتوکاین‌ها را تولید می‌نمایند. این سلول‌ها واکنش‌های کاملاً متفاوتی را برمی‌انگیزند که در دفاع میزبان علیه میکروب‌های مختلف و همچنین در انواع مختلفی از بیماری‌های ایمونولوژیک دخالت می‌نمایند. دو زیررده‌ای که در ابتدا شناسایی شدند، سلول‌های T یاریگر نوع ۱ و ۲، یا Th1 و Th2 نامیده شدند. زیر رده Th17، که به دلیل سایتوکاین مشخصه آن اینترلوکین ۱۷ (IL-17)، به این نام خوانده می‌شود، سال‌ها بعد به عنوان سلول‌های T مسئول برخی از بیماری‌های التهابی که نمی‌توان آنها را به زیر رده‌های Th1 و Th2 نسبت داد، مشخص شدند.

ویژگی‌های تعیین کننده زیررده‌های تمایز یافته سلول‌های مجری، شامل سایتوکاین‌های تولید شده توسط آنهاست، که در ارتباط با فاکتورهای نسخه‌برداری می‌باشد که بیان می‌کنند. این فاکتورهای نسخه‌برداری مسئول تولید سایتوکاین‌های مختلف و همچنین بروز پذیرنده‌های کموکاینی متفاوت و دیگر پروتئین‌های این زیررده‌ها هستند. این مشخصه‌های هر یک از زیر رده‌های Th1، Th2 و Th17 در ادامه شرح داده شده است.

سایتوکاین‌های شاخص (signature) تولید شده توسط زیررده‌های اصلی سلول $T\,CD4^+$، عبارتند از ***IFN-γ برای سلول‌های Th1 و IL-4، IL-5 و IL-13 برای سلول‌های Th2، و IL-17 و IL-22 برای سلول‌های Th17*** (شکل ۴-۱۰ را مشاهده کنید). سایتوکاین‌های تولید شده توسط این زیررده‌های سلولی، اعمال اجرائی و نقش آنها را در بیماری‌ها مشخص می‌سازد. همچنین برخی از سایتوکاین‌های تولید شده توسط هر زیر رده، تکامل و گسترش آن زیر رده را تحریک کرده و از طرفی تمایز دیگر زیررده‌های Th را مهار می‌کند، بنابراین در تقویت هر یک از انواع پاسخ‌های سلول T یاریگر نقش دارند. این فرآیند قطبی‌شدن (polarization) نامیده می‌شود (بعداً شرح داده خواهد شد). تولید مجموعه متمایزی از سایتوکاین‌ها از طریق بروز فاکتورهای نسخه‌برداری اختصاصی هر زیررده آغاز می‌شود و به وسیله تغییرات اپی‌ژنتیکی لوکوس‌های ژنی اختصاصی سایتوکاین باقی می‌ماند. این مکانیسم‌ها بعداً توصیف می‌شوند.

سلول‌های Th1، Th2 و Th17 هر یک الگوهای لانه‌گزینی متمایزی دارند که به طور عمده به واسطه پذیرنده‌های کموکاینی و مولکول‌های چسبانی است که بارز می‌کنند و آنها را در جهت مهاجرت به محل‌های مختلف عفونت هدایت می‌کنند. کنترل مهاجرت لنفوسیت در فصل ۳ بحث شد. سلول‌های Th1 و نه سلول‌های Th2، سطوح بالایی از پذیرنده کموکاینی CXCR3 و CCR5 را بارز می‌کنند، که به کموکاین‌های تولید شده در بافت‌ها در حین پاسخ‌های ایمنی ذاتی متصل می‌شوند. بنابراین، سلول‌های Th1 تمایل دارند که در محل‌های عفونت، جایی که عوامل عفونی واکنش‌های ایمنی ذاتی قدرتمندی را تحریک می‌کنند، به فراوانی حضور داشته باشند؛ این عوامل عفونی شامل بسیاری از باکتری‌ها و ویروس‌ها هستند. همچنین سلول‌های Th1 سطوح بالایی از لیگاندهای E ـ سلکتین و P ـ سلکتین را هم بارز می‌کنند، که این سلول‌ها را در مهاجرت به محل‌های التهاب شدید (جایی که سلکتین‌ها بر روی اندوتلیوم بارز شده‌اند) یاری می‌کنند. در مقابل، سلول‌های Th2 پذیرنده‌های کموکاینی CCR3، CCR4، و CCR8 را بارز می‌کنند که کموکاین‌های به وفور بارز شده در محل‌های عفونت کرمی یا واکنش‌های آلرژیک را مخصوصاً در بافت‌های مخاطی شناسایی می‌کنند، و به همین دلیل سلول‌های Th2 تمایل بیشتری دارند که به این بافت‌ها

Effector T cells	Defining cytokines	Principal target cells	Major immune reactions	Host defense	Role in disease
Th1	IFN-γ	Macrophages	Macrophage activation	Intracellular pathogens	Autoimmunity; chronic inflammation
Th2	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinophils	Eosinophil and mast cell activation; alternative macrophage activation	Helminths	Allergy
Th17	IL-17 IL-22	Neutrophils	Neutrophil recruitment and activation	Extracellular bacteria and fungi	Autoimmunity; inflammation
Tfh	IL-21 (and IFN-γ or IL-4)	B cells	Antibody production	Extracellular pathogens	Autoimmunity (autoantibodies)

شکل ۴-۱۰. خصوصیات زیر رده‌های اصلی سلول‌های T یاریگر $CD4^+$. سلول‌های $T\ CD4^+$ بکر به زیر رده‌های مجزایی از سلول‌های مجری در پاسخ به آنتی‌ژن، کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها تمایز می‌یابند. هر زیر رده عمدتاً بر روی سلول متفاوتی از سیستم ایمنی (که به عنوان سلول هدف نامیده می‌شوند) عمل می‌کند و عملکردها و نقش‌های متفاوتی را در بیماری‌ها ایفا می‌کند. سلول‌های T یاریگر فولیکولار (Tfh) در فصل ۱۲ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

مهاجرت کنند. سلول‌های Th17، CCR6 را بارز می‌کنند، که به کموکاین CCL20، که به وسیله بسیاری از سلول‌های بافت‌ها و ماکروفاژها در برخی از عفونت‌های باکتریایی و قارچی تولید می‌شود، متصل می‌شود.

اگرچه برای سالیان زیادی تصور بر این بود که سلول‌های Th1 و Th2 به لنفوسیت‌های B در جهت تولید آنتی‌بادی‌های مختلف کمک می‌کنند، در حال حاضر مشخص شده است و همان‌طور که گفته شد، بیشتر این سلول‌های مجری تمایز یافته، اندام‌های لنفاوی (مکانی که تولید می‌شوند) را ترک کرده و به جایگاه‌های محیطی عفونت مهاجرت می‌کنند. پاسخ‌های آنتی‌بادی بیشتر در اندام‌های لنفاوی ثانویه، و به خصوص در مراکز زایگر، محلی که سلول‌های B و T اختصاصی آنتی‌ژن با هم در تعامل هستند، توسعه و گسترش می‌یابد. سلول‌های $T\ CD4^+$ یاریگر که در اندام‌های لنفاوی ثانویه مانده و به لنفوسیت‌های B کمک می‌رسانند، سلول‌های Th1 و Th2 معمول نیستند، بلکه سلول‌های Tfh هستند که تعدادی از همان سایتوکاین‌های سلول‌های Th1 و Th2 را تولید می‌کنند (فصل ۱۲ را ببینید).

بیماری‌های التهابی مختلفی به علت واکنش‌های افزایش یافته زیر رده‌های سلول T یاریگر، ایجاد می‌شوند. به طور کلی، سلول‌های Th1 و Th17 در بیماری‌های خودایمن مرتبط با التهاب، نقش اساسی دارند، در حالی که در واکنش‌های آلرژیک، غلبه با سلول‌های Th2 هستند.

شناسایی زیررده‌های Th1، Th2 و Th17، مهم بسیاری را در درک پاسخ‌های لنفوسیتی فراهم کرده است. با این وجود، برخی هشدارها در مورد این ایده که تمام سلول‌های $T\ CD4^+$ مجری قابل طبقه‌بندی به این زیر رده‌ها براساس خصوصیات معین می‌باشند، وجود دارد. بسیاری از سلول‌های $T\ CD4^+$ مجری مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها یا فقط برخی از سایتوکاین‌های مشخصه یک زیر رده خاص را تولید می‌کنند و به راحتی قابل طبقه‌بندی به جمعیت‌های متمایز نیستند. به عنوان مثال، در بسیاری از واکنش‌های التهابی،

ممکن است سلول‌های T منحصر به فرد که هم IFN-γ (مشخصه سلول‌های Th1) و هم IL-17 (شاخص سلول‌های Th17) را تولید می‌کنند، وجود داشته باشند. برعکس، بعضی سلول‌ها می‌توانند سایتوکاین‌هایی تولید کنند که مشخصه هیچ یک از سه زیر رده نمی‌باشد (مثل IL-9) یا تنها برخی از سایتوکاین‌هایی که به وسیله یک زیر رده خاص تولید می‌شوند. این الگوهای سایتوکاینی محدود منجر به گسترش نامگذاری توصیفی این جمعیت‌ها شده است (به عنوان مثال Th9، Th22 و غیره). مشخص نیست که آیا این سلول‌ها با الگوی سایتوکاین محدود یا مخلوط، واسطه‌هایی در تکامل سلول‌های مجری کلاسیک هستند یا خودشان جمعیت‌های ثابتی می‌باشند.

روشن شده است که برخی از سلول‌های T مجری می‌توانند در پاسخ به تغییر در شرایط فعال‌سازی، از یک الگوی سایتوکاینی به الگوی دیگر، تبدیل شوند. میزان و اهمیت انعطاف‌پذیری (plasticity) و یا پایداری (stability) سلول‌های T مجری تمایز یافته هنوز از موضوعات فعال تحقیق می‌باشد.

با وجود اینکه سلول‌های $CD4^+$ T مجری منابع اصلی بسیاری از سایتوکاین‌ها در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو حفاظتی و پاتولوژیک در نظر گرفته می‌شوند، سایتوکاین‌های مشابه می‌توانند به وسیله انواع دیگر سلولی نظیر سلول‌های Tγδ و سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILC) تولید شوند. همان‌طور که در فصل ۴ اشاره کردیم، ILCها به گروه‌هایی طبقه‌بندی می‌شوند که بسیاری از سایتوکاین‌های مشابه زیررده‌های سلول‌های $CD4^+$ T مجری را تولید می‌کنند. به همین علت، این مفهوم تکامل یافته است که دفاع میزبان و واکنش‌های پاتولوژیک با واسطه سایتوکاین، توسط فعالیت‌های هماهنگ ILCها در اوایل پاسخ و سلول‌های $CD4^+$ T مجری در مراحل دیرتر میانجی‌گری می‌شوند. چنین پاسخ‌هایی را می‌توان به عنوان انواع پاسخ‌های ایمنی در نظر گرفت؛ ایمنی نوع ۱ با تکیه بر سلول‌های ILC1، NK و Th1، ایمنی نوع ۲ به واسطه سلول‌های ILC2 و Th2، و ایمنی نوع ۳ به واسطه سلول‌های ILC3 و Th17.

تکامل زیررده‌های Th1، Th2 و Th17

سلول‌های Th1، Th2 و Th17 تمایز یافته، همگی از لنفوسیت‌های $CD4^+$ T بکر، عمدتاً در پاسخ به سایتوکاین‌های حاضر در مراحل اولیه پاسخ‌های ایمنی، تکامل می‌یابند. روند تکامل سلول مجری شامل چندین مرحله است. سیگنال‌هایی که سلول T از سلول‌های APC و دیگر سلول‌های در محل پاسخ ایمنی دریافت می‌کند، باعث تبدیل سلول‌های T تحریک شده با آنتی‌ژن به سلول‌های اجرایی می‌شود. سلول‌های مجری در حال تکامل، بیشتر به تولید یک مجموعه سایتوکاین خاص متعهد می‌شوند، و سایتوکاین‌ها این مسیرهای تمایزی را تقویت می‌نمایند. نتیجه اصلی تجمع پیش‌رونده جمعیت‌هایی از سلول T است که مجموعه‌های سایتوکاینی متمایزی را تولید می‌کنند.

چندین خصوصیت کلی با اهمیت از تمایز زیر رده‌ای سلول T وجود دارد.

- ***سایتوکاین‌هایی که تکامل زیررده‌های سلول $CD4^+$ T را پیش می‌برند، توسط APCها (عمدتاً سلول‌های دندریتیک [DCها] و ماکروفاژها) و سایر سلول‌های ایمنی (همچون سلول‌های NK و ماست‌سل‌ها) حاضر در اندام لنفاوی، جایی که پاسخ ایمنی آغاز می‌گردد، تولید می‌شوند.*** DCها که با میکروب‌ها مواجه می‌شوند و آنتی‌ژن‌های میکروبی را عرضه می‌نمایند، فعال می‌شوند تا سایتوکاین‌ها (همچنین کمک محرک‌ها) را به عنوان جزئی از پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها، تولید کنند (فصل ۴ را ببینید). انواع میکروب‌ها، DCها را تحریک می‌نمایند تا مجموعه‌های متفاوتی از سایتوکاین‌ها را تولید نمایند، احتمالاً به این دلیل که میکروب‌ها جمعیت‌های متفاوت DC را فعال می‌کنند یا توسط حس‌گرهای میکروبی متفاوت در سلول‌ها شناسایی می‌شوند. همچنین سلول‌های دیگر ایمنی ذاتی همچون سلول‌های NK، ILCها، و ماست‌سل‌ها، سایتوکاین‌هایی تولید می‌نمایند که تکامل سلول‌های T تحریک شده توسط آنتی‌ژن به سمت زیررده‌های اجرایی متفاوت را پیش می‌برد.
- ***محرک‌های دیگر به جز سایتوکاین‌ها نیز بر روی الگوی تمایز سلول T یاریگر اثر می‌گذارند.*** شواهد آزمایشگاهی مشخص می‌سازد که میل پیوندی پذیرنده

سلول T (TCR) برای آنتی‌ژن، مقدار آنتی‌ژن و ماهیت سلول APC، همه تعیین کننده زیرردہ غالبی است که پس از شناسایی آنتی‌ژن، تکامل می‌یابد. اما همکاری این فاکتورها در جهت تکامل زیررده‌های اجرایی در بیشتر پاسخ‌های ایمنی هنوز مشخص نیست. آرایش ژنتیکی میزبان، یک عامل تعیین‌کننده مهم دیگر در الگوی تمایز سلول T می‌باشد. برخی نژادهای خالص (inbred) موش، پاسخ‌های Th2 را علیه برخی میکروب‌های مشابهی که تمایز Th1 را در اغلب نژادهای دیگر تحریک می‌نمایند، توسعه می‌دهند. نژادهایی از موش‌ها که پاسخ‌های غالب Th2 ایجاد می‌نمایند، در برابر عفونت‌های ایجاد شده توسط میکروب‌های داخل سلولی مستعد می‌باشند (فصل ۱۶ را مشاهده نمائید). اگرچه اثبات نشده است، ولی ممکن است افراد براساس ژن‌های به ارث برده، از نظر تمایل به توسعه پاسخ‌های Th1، Th2 و یا Th17، متفاوت باشند.

- ***الگوهای سایتوکاینی متفاوت در جمعیت‌های سلولی تمایز یافته توسط فاکتورهای نسخه‌برداری خاصی کنترل می‌شوند، که بیان ژن سایتوکاین را فعال می‌نمایند و از طریق تغییرات کروماتینی، در دسترسی داشتن این فاکتورها به پروموترها و نواحی تنظیمی ژن‌های سایتوکاین را تحت تأثیر قرار می‌دهند.*** فاکتورهای نسخه‌برداری به واسطه سیگنال‌هایی از TCR، پذیرنده‌های ایمنی ذاتی، کمک محرک‌ها، و پذیرنده‌های سایتوکاینی فعال یا القاء می‌شوند. هر زیررده، مجموعه‌ای ویژه از فاکتورهای نسخه‌برداری مربوط به خود را بارز می‌نمایند. زمانی که زیررده‌ها به صورت فزاینده‌ای قطبی می‌شوند، لوکوس‌های ژنی کدکننده سایتوکاین‌های نشانگر زیررده دستخوش تغییرات هیستونی (نظیر تغییرات در متیلاسیون و استیلاسیون) و سایر وقایع تغییر شکل کروماتین (chromatin remodeling) می‌شوند، تا آنکه این لوکوس‌ها در دسترس (accessible) RNA پلیمراز و فاکتورهای نسخه‌برداری باقی بمانند، در حالی که لوکوس‌های سایتوکاین‌های دیگر (آنهایی که توسط آن زیررده تولید نمی‌شوند) در یک حالت کروماتین غیرقابل دسترس می‌باشند. بنابراین مشخصه ژن‌های سایتوکاینی یک زیررده خاص، در یک وضعیت پاسخ به آنتی‌ژن تعیین می‌شود، در حالی که ژن‌های کد کننده سایتوکاین‌هایی که توسط این زیررده تولید نمی‌شوند، به صورت غیرفعال باقی می‌مانند. این تغییرات اپی‌ژنتیکی در اخلاف سلول‌های در حال تکثیر، به ارث می‌رسند و بنابراین اطمینان حاصل می‌شود که سلول‌های T مجری، به تولیدکننده یک دسته خاص از سایتوکاین‌ها به شکل پایداری متعهد می‌شوند.
- ***هر زیررده از سلول‌های مجری تمایز یافته، سایتوکاین‌هایی را تولید می‌نمایند که تکامل خود را تحریک و تکامل سایر زیررده‌ها را سرکوب می‌کنند.*** این ویژگی مربوط به تکامل زیرردهٔ سلول T، یک مکانیسم تقویتی قدرتمند فراهم می‌سازد. برای نمونه، IFN-γ تولیدشده توسط سلول‌های Th1، تمایز بیشتر Th1 را تحریک و تولید سلول‌های Th2 و Th17 را مهار می‌نماید. به طرز مشابهی، IL-4 تولید شده توسط سلول‌های Th2 تمایز Th2 را تحریک می‌نماید و بنابراین، زمانی که یک پاسخ ایمنی همراه با یک مسیر اجرائی توسعه می‌یابد، آن پاسخ به صورت فزاینده‌ای در آن مسیر قطبی می‌شود و بیشترین میزان قطبی‌شدن در عفونت‌های مزمن یا از طریق مواجهه مزمن با آنتی‌ژن‌های میکروبی، زمانی که تحریک ایمنی به طول می‌انجامد، مشاهده می‌شود.
- ***تمایز هر زیررده توسط انواع میکروب‌هایی القاء می‌شود که آن زیررده دارای بهترین توانایی در مبارزه با آن میکروب‌ها می‌باشد.*** برای نمونه، تکامل سلول‌های Th1 توسط میکروب‌های درون سلولی پیش برده می‌شود که دفاع اساسی علیه این نوع میکروب‌ها با واسطه Th1 می‌باشد. در مقابل، پاسخ‌های سیستم ایمنی علیه انگل‌های کرمی از طریق تکامل سلول‌های Th2 می‌باشد و سایتوکاین‌های تولید شده توسط این سلول‌ها جهت مبارزه علیه کرم‌ها، مهم می‌باشند. به طرز مشابهی پاسخ‌های Th17 توسط برخی باکتری‌ها و قارچ‌ها القاء می‌شوند و مؤثرترین پاسخ جهت مبارزه علیه این پاتوژن‌ها می‌باشند. تولید و اعمال اجرایی این سلول‌های T تمایز یافته یک تفسیر عالی از مفهوم *تخصصی‌شدن ایمنی آداپتیو* (specialization of

adaptive immunity) است که به توانایی سیستم ایمنی در پاسخ‌دادن به میکروب‌های متفاوت، در مسیرهایی که جهت مبارزه با آن میکروب‌ها مطلوب هستند، مربوط می‌شود.

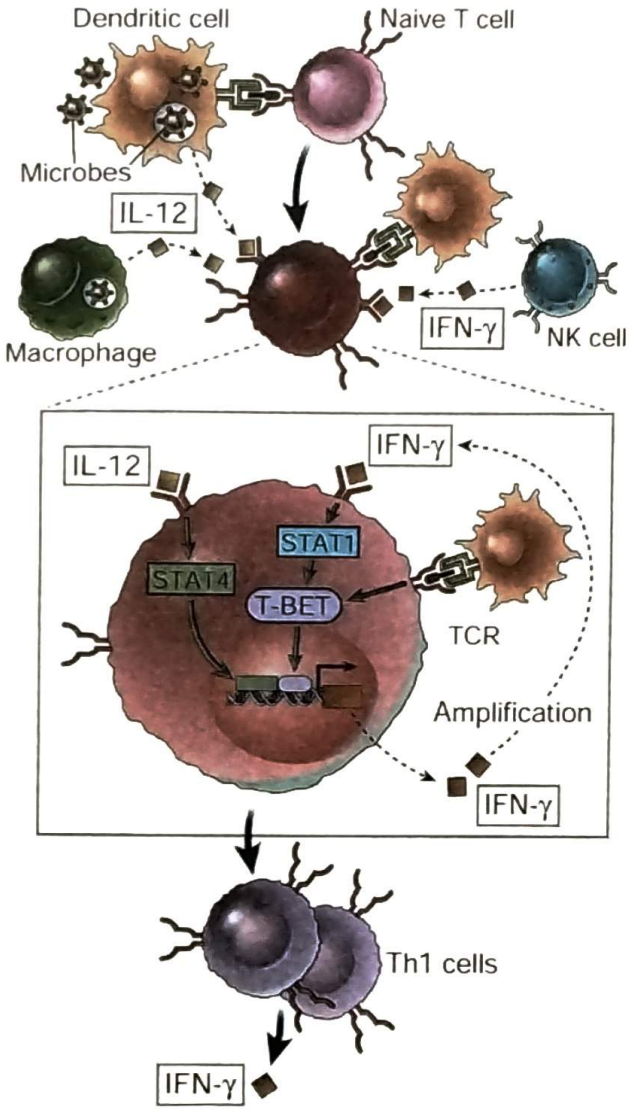
با این توضیحات، ما با توصیف تکامل و عملکردهای هر زیر رده پیش خواهیم رفت.

زیر رده Th1

زیر رده Th1 تولید کننده IFN-γ به وسیله میکروب‌هایی که توسط فاگوسیت‌ها بلعیده شده‌اند و برای بقا و تکثیر درون آنها تکامل یافته‌اند، القاء می‌شود؛ این زیررده جمعیت اصلی سلول T مجری در دفاع میزبان با واسطه فاگوسیت است. سلول‌های Th1 اولین زیررده توصیف شده سلول‌های T یاریگر هستند که در پاسخ ایمنی سلولی علیه پاتوژن‌هایی که درون فاگوسیت‌ها زنده می‌مانند، نقش ایفا می‌کنند.

تکامل سلول‌های Th1

تمایز Th1 عمدتاً توسط سایتوکاین‌های IL-12 و IFN-γ پیش برده می‌شود و در پاسخ به میکروب‌هایی که DCها، ماکروفاژها و سلول‌های NK را فعال می‌نمایند، رخ می‌دهد (شکل ۵-۱۰). تمایز سلول‌های $T CD4^+$ فعال شده با آنتی‌ژن به سلول‌های مجری Th1 توسط باکتری‌های داخل سلولی همچون *لیستریا* و مایکوباکتریوم و همچنین برخی از انگل‌ها همچون *لیشمانیا*، که همگی این عوامل DCها و ماکروفاژها را آلوده می‌نمایند، تحریک می‌شود. تمایز Th1 همچنین توسط ویروس‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی تجویز شده با ادجوان‌های قوی تحریک می‌شود. یک خصوصیت مشترک از این عفونت‌ها و شرایط ایمن‌سازی، این می‌باشد که هر دو، واکنش‌های ایمنی ذاتی همراه با تولید برخی سایتوکاین‌ها از جمله IL-12، IL-18 و IFNهای نوع I را تحریک می‌نمایند. همهٔ این سایتوکاین‌ها تکامل Th1 را تحریک می‌نمایند؛ از بین آنها، احتمالاً IL-12 قوی‌ترین می‌باشد. بسیاری از میکروب‌ها، سلول‌های NK را فعال می‌نمایند تا IFN-γ تولید کنند که یک سایتوکاین قوی القاءکنده Th1 می‌باشد و همچنین روی DCها و ماکروفاژها



شکل ۵-۱۰. تکامل سلول‌های Th1. اینترلوکین-۱۲ (IL-12) تولید شده توسط سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها در پاسخ به میکروب‌ها از جمله میکروب‌های درون سلولی و اینترفرون γ (IFN-γ) تولید شده توسط سلول‌های کشنده طبیعی (NK) (هر دو جزئی از پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها) فاکتورهای نسخه‌برداری T-BET، STAT1 و STAT4 را فعال می‌کنند که تمایز سلول‌های $T CD4^+$ بکر به زیر رده Th1 را تحریک می‌کند. IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های Th1 این پاسخ را تقویت و تکامل سلول‌های Th2 و Th17 را مهار می‌کند. دیگر سایتوکاین‌ها، شامل IFNهای نوع I و IL-18 همچنین تمایز Th1 را پیش می‌برند، اما نشان داده نشده است.

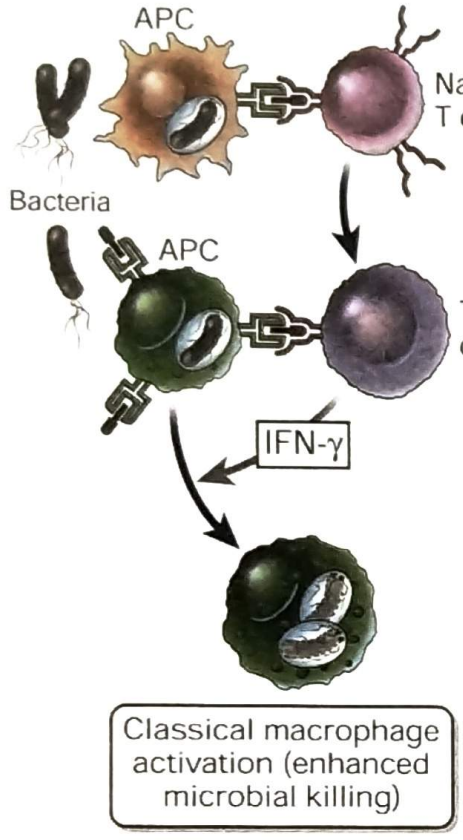
عمل می‌نماید تا ترشح بیشتر IL-12 را القاء کند. پس از اینکه سلول‌های Th1 توسعه پیدا کردند، با ترشح IFN-γ، تمایز بیشتر Th1 را پیش برده و در نتیجه واکنش را تقویت

می‌نمایند. علاوه بر این، IFN-γ تمایز سلول‌های $T\ CD4^+$ بکر را به زیرردههای Th2 و Th17 مهار و در نتیجه قطبی‌شدن پاسخ ایمنی در یک مسیر را تحریک می‌کنند. سلول‌های T تولید سایتوکاین توسط DCها و ماکروفاژها را به میزان بیشتری از طریق درگیرشدن لیگاند CD40 (CD40L) روی سلول‌های T فعال که به CD40 روی APC ها متصل می‌شود و تحریک ترشح IL-12، افزایش می‌دهند.

IFN-γ و IL-12 تمایز Th1 را از طریق القا و فعال‌سازی فاکتورهای نسخه‌برداری T-BET، STAT1 و STAT4 تحریک می‌کنند (شکل ۵-۱۰ را ببینید). فاکتور نسخه‌برداری T-BET، یک عضو از خانواده فاکتورهای نسخه‌برداری T-box است، که در سلول‌های $CD4^+$ T بکر در پاسخ به آنتی‌ژن و IFN-γ القاء می‌شود. همچنین IFN-γ فاکتور نسخه‌برداری STAT-1 (signal transducer and activator of transcription 1) را فعال می‌کند که به نوبه خود بروز T-BET را تحریک می‌نماید. سپس T-BET تولید IFN-γ را از طریق ترکیبی از فعال‌سازی نسخه‌برداری ژن IFNG به صورت مستقیم و القای تغییر شکل کروماتین در جایگاه پروموتور *IFNG* افزایش می‌دهد. توانایی IFN-γ برای تحریک بروز T-BET و توانایی T-BET برای افزایش نسخه‌برداری IFN-γ یک حلقه تقویتی مثبت را ایجاد می‌کند که باعث تمایز سلول‌های T به سمت فنوتیپ Th1 می‌گردد. IL-12 در تعهد به زیر رده Th1 از طریق اتصال به پذیرنده‌های روی سلول‌های $T\ CD4^+$ تحریک شده با آنتی‌ژن و از طریق فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری STAT4، که باعث افزایش تولید IFN-γ می‌شود، شرکت می‌کند.

اعمال سلول‌های Th1

عمل اساسی سلول‌های Th1، فعال‌سازی ماکروفاژها جهت بلعیدن و تخریب میکروب‌ها می‌باشد (شکل ۶-۱۰). واکنشی مشابه فعال‌شدن ماکروفاژها با واسطهٔ Th1 در DTH آسیب‌زا که جزئی از بیماری‌های التهابی بسیاری است، دخیل می‌باشد. تعدادی از این شرایط با التهاب گرانولوماتوز مشخص می‌شوند از جمله بیماری‌های عفونی (مثل توبرکولوزیس) و بیماری‌های التهابی مزمن (مثل سارکوئیدوز) (فصل ۱۹ را ببینید).



شکل ۶-۱۰. اعمال سلولهای Th1. سلولهای Th1، اینترفرون- γ (IFN-γ) ترشح می‌کنند؛ IFN-γ بر روی ماکروفاژها اثر می‌گذارد تا فاگوسیتوز و کشتن میکروبها در فاگولیزوزومها را افزایش دهد. سلول‌های Th1 همچنین فاکتور نکروز دهندهٔ تومور تولید می‌کنند که نوتروفیلها را فعال کرده و التهاب را تحریک می‌کنند. (نشان داده نشده است). APC، Antigen-presenting cell.

قبل از بحث دربارهٔ فعال‌شدن ماکروفاژها و چگونگی تخریب میکروب‌ها توسط آنها، خصوصیات اینترفرون گاما (IFN-γ)، سایتوکاینی که مسئول اکثر اعمال تخصص یافتهٔ سلول‌های Th1 می‌باشد، شرح داده خواهد شد.

اینترفرون ـ γ (IFN-γ)

IFN-γ سایتوکاین اصلی فعال‌کنندهٔ ماکروفاژها است. IFN-γ را اینترفرون ایمنی یا IFN نوع II نیز می‌نامند. اگرچه نام اینترفرون با IFNهای تیپ ۱ ضدویروسی مشترک است ولی یک سایتوکاین ضد ویروسی قوی محسوب نمی‌شود و عمدتاً به عنوان یک فعال‌کننده سلول‌های مجری سیستم ایمنی عمل می‌کند.

IFN-γ پروتئین هموداِیمری است که به خانوادهٔ سایتوکاینی نوع II تعلق دارد (فصل ۷ را ببینید). علاوه بر سلول‌های Th1 $CD4^+$، ILC1ها، سلول‌های NK و سلول‌های T $CD8^+$ نیز IFN-γ تولید می‌کنند. سلول‌های NK در پاسخ به لیگاندهای فعال‌کننده بر سطح سلول‌های میزبان آلوده یا استرس دیده (فصل ۴ را ببینید) یا در پاسخ به IL-12، IFN-γ ترشح می‌کنند؛ در این حالت IFN-γ به عنوان میانجی ایمنی ذاتی عمل می‌کند. در ایمنی آداپتیو، سلول‌های T در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن، IFN-γ تولید می‌کنند و این تولید به وسیلهٔ IL-12 و IL-18 تشدید می‌شود.

پذیرندهٔ IFN-γ از دو پلی‌پپتید با ساختمان شبیه به هم ساخته شده است که به خانوادهٔ پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع II تعلق دارند؛ و IFNγR1 و IFNγR2 نامیده می‌شوند. IFNγ به زنجیره‌های دو پذیرنده متصل شده و دایمریزه‌شدن آنها را القا می‌کند. این رخداد باعث فعال‌شدن جانوس کینازهای JAK1 و JAK2 همراه و نهایتاً فسفریله و دیمریزه‌شدن STAT1 می‌شود که نسخه‌برداری چندین ژن را تحریک می‌کند (فصل ۷ را ببینید). ژن‌های القا شده توسط IFNγ، مولکول‌های مختلف زیادی را کد می‌کنند که فعالیت‌های بیولوژیک این سایتوکاین را میانجیگری می‌کنند و بعداً شرح داده خواهند شد.

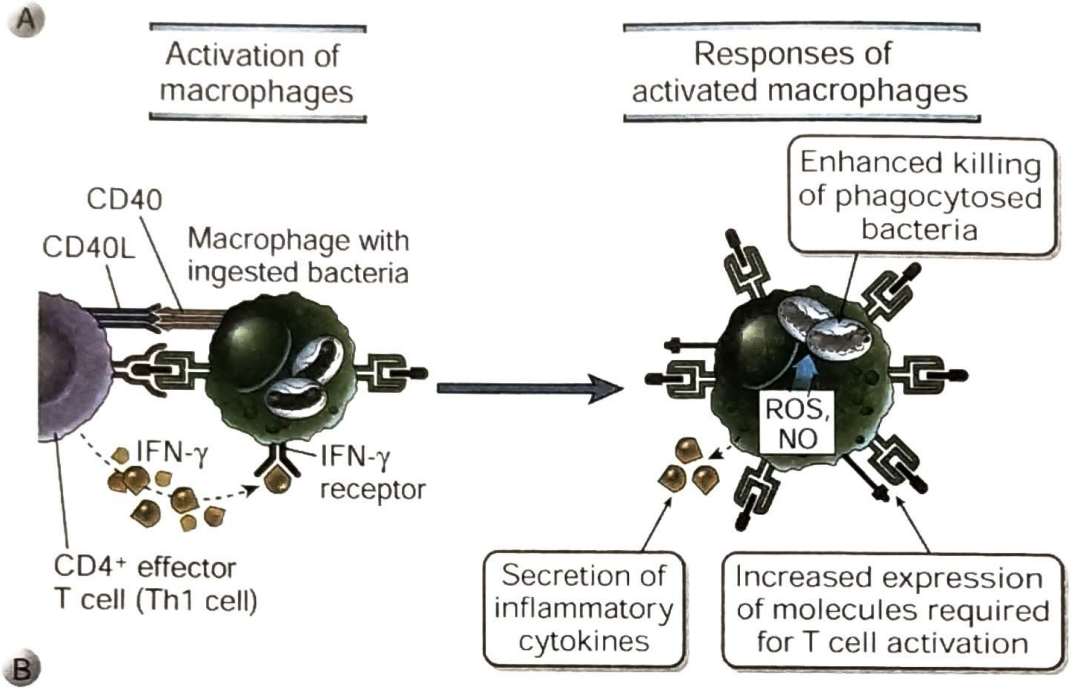
- ***IFN-γ ماکروفاژها را فعال می‌کند تا میکروب‌های فاگوسیت‌شده را از بین ببرند.*** IFN-γ با دیگر سیگنال‌ها در جهت القای نوعی از فعال‌سازی ماکروفاژها که فعال‌سازی کلاسیک نامیده می‌شود، عمل می‌کند، که بعداً با جزئیات بیشتر در مورد آن بحث خواهد شد.
- ***IFN-γ تمایز سلول‌های T $CD4^+$ به زیرگروه Th1 را پیش می‌برد و از طرفی تکامل سلول‌های Th2 و Th17 را مهار می‌کند.*** این اثرات IFN-γ به این علت است که باعث القای بیان فاکتورهای نسخه‌برداری مورد نیاز جهت تکامل Th1 می‌شود و فاکتورهای نسخه‌برداری درگیر در تمایز Th2 و Th17، را مهار می‌کند.
- ***IFN-γ بروز پروتئین‌های مختلفی را تحریک می‌کند که در افزایش عرضه آنتی‌ژن و فعال‌سازی سلول T همکاری می‌کنند*** (شکل ۸-۶ را ببینید). این پروتئین‌ها شامل مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC)، بسیاری پروتئین‌های درگیر در پردازش آنتی‌ژن مانند اجزاء پروتئازوم و کمک محرک‌های B7 بر سطح APCها می‌باشد.
- ***IFN-γ ماکروفاژها، DCها و سلول‌های دیگری را جهت تولید سایتوکاین‌هایی که پاسخ میزبان را تقویت می‌کنند، فعال می‌سازد.*** این سایتوکاین‌ها شامل TNF، IL-1 و کموکاین‌ها هستند که سبب فراخوانی لکوسیت‌های بیشتر و القای التهاب می‌شوند و نیز IL-12 که یک حلقه بازخوردی مثبت برای تولید IFN-γ و تکامل Th1 فراهم می‌کند.

سایر سایتوکاین‌های Th1

سلول‌های Th1 علاوه بر IFN-γ، فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) را نیز تولید می‌کنند که در فراخوانی لکوسیت‌ها و التهاب افزایش یافته مشارکت می‌نماید. نکتهٔ تا حدی تعجب‌آور این می‌باشد که سلول‌های Th1 همچنین از منابع تولید IL-10 می‌باشند که عمدتاً باعث مهار DCها و ماکروفاژها و در نتیجه سرکوب فعال‌شدن Th1 می‌شوند. این نمونه‌ای از حلقهٔ بازخوردی منفی در پاسخ‌های سلول T می‌باشد.

فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ با واسطهٔ Th1 و نابودی میکروب‌های فاگوسیت شده

سلول‌های Th1 از طریق سیگنال‌های وابسته به تماس ارسال شده از طریق واکنش‌های متقابل CD40L-CD40 و نیز سایتوکاین IFN-γ، ماکروفاژها را فعال می‌کنند (شکل ۷-۱۰). این مسیر فعال‌شدن ماکروفاژ، جهت افتراق از مسیر فرعی فعال‌شدن ماکروفاژ القا شده توسط سایتوکاین‌های Th2، **فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ (classical macrophge activation)** نامیده می‌شود. ماکروفاژهای فعال شده از مسیر کلاسیک، ماکروفاژهای M1 نیز نامیده می‌شوند. زمانی که سلول‌های Th1 با آنتی‌ژن تحریک می‌شوند، CD40L را بر روی سطحشان بروز می‌دهند و IFN-γ ترشح می‌کنند. اعمال IFN-γ بر روی ماکروفاژها که قبلاً توصیف شد، با عملکردهای CD40L



پاسخ ماکروفاژ	نقش در ایمنی وابسته به سلول
تولید واسطه‌های فعال اکسیژن، نیتریک اکساید، افزایش آنزیم‌های لیزوزومی	کشتن میکروب‌ها در فاگولیزوزوم‌ها (عملکرد اجرایی ماکروفاژها)
ترشح سایتوکاین‌ها (TNF، IL-1، IL-12) و کموکاین‌ها	TNF، IL-1، کموکاین‌ها: فراخوانی لکوسیت‌ها (التهاب) IL-12: تمایز Th1، تولید IFN-γ
افزایش بروز کمک‌محرک‌های B7، مولکول‌های MHC	افزایش فعال‌شدن سلول T (تقویت پاسخ سلول T)

شکل ۷-۱۰. فعال‌شدن ماکروفاژها توسط سلول‌های Th1. A. ماکروفاژها به وسیلهٔ واکنش‌های متقابل CD40L-CD40 و نیز اینترفرون - γ (IFN-γ) تولید شده توسط سلول‌های Th1 فعال می‌شوند و اعمال متعددی انجام می‌دهند؛ یعنی میکروب‌ها را می‌کشند، التهاب را تحریک می‌کنند و توانایی سلول‌ها را در عرضه آنتی‌ژن افزایش می‌دهند. **B.** پاسخ‌های اصلی ماکروفاژها به واسطه مسیر فعال‌سازی کلاسیک فعال می‌شود، و نقش‌های آنها در دفاع وابسته به سلول میزبان فهرست شده‌اند. ماکروفاژها در جریان واکنشهای ایمنی ذاتی نیز فعال می‌شوند و اعمال مشابهی را انجام می‌دهند (فصل ۴ را ببینید). IL، interleukin؛ MHC، major histocompatibility complex؛ NO، nitric oxide؛ ROS، reactive oxygen species؛ TNF، tumor necrosis factor.

سینرژیک می‌شوند و همراه با یکدیگر محرک‌های قوی برای فعال‌شدن ماکروفاژها هستند. سیگنال‌های CD40، فاکتورهای نسخه‌برداری NF-κB (فاکتور هسته‌ای κB) و AP1 (پروتئین فعال‌سازی ۱) را فعال کرده، و همان طور که پیشتر اشاره شد، IFN-γ، فاکتور نسخه‌برداری STAT-1 را فعال می‌سازد. این فاکتورهای نسخه‌برداری با یکدیگر، بروز ژن کدکننده چندین آنزیم که در فاگولیزوزوم‌های ماکروفاژها جا گرفته‌اند را القا می‌کنند؛ از قبیل نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS) که تولید نیتریک اکساید (NO) را تحریک می‌کند؛ و آنزیم‌های لیزوزومی. فعال‌شدن ماکروفاژ همچنین در ارتباط با تجمع آنزیم فاگوسیت اکسیداز در غشای فاگولیزوزوم است، که تولید واسطه‌های فعال اکسیژن (ROS) را القا می‌کند (اگرچه این مورد در ماکروفاژها نسبت به نوتروفیل‌ها کمتر برجسته است). نیازمندی به واکنش‌های متقابل بین مولکول‌های CD40 بر سطح ماکروفاژها و CD40L بر سطح سلول‌های T نشان می‌دهد که

ماکروفاژهای عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن به سلول‌های T (یعنی ماکروفاژهایی که حامل میکروب‌های درون سلولی هستند) در واقع ماکروفاژهایی هستند که در تماس با سلول‌های T قرار گرفته و بنابراین به طور مؤثری توسط سلول‌های T فعال شده‌اند.

ماکروفاژهای فعال‌شده میکروب‌های فاگوسیتوز شده را می‌کشند و این عمل را به طور عمده با تولید NO، ROS و آنزیم‌های لیزوزومی انجام می‌دهند. همه این عوامل میکروب‌کش قوی، درون لیزوزوم‌های ماکروفاژها تولید می‌شوند و میکروب‌های بلعیده شده را پس از ادغام فاگوزوم‌ها با لیزوزوم‌ها از بین می‌برند (شکل ۱۷-۴ را ببینید). این مواد سمی ممکن است به درون بافت‌های مجاور نیز آزاد شوند و در آنجا میکروب‌های خارج سلولی را بکشند و به بافت‌های طبیعی آسیب رسانند.

نقایص ایمنی ارثی اهمیت حیاتی سلول‌های Th1 را در ایمنی وابسته به سلول علیه پاتوژن‌های داخل سلولی را مشخص کرده‌اند. موتاسیون‌های هموزیگوت متفاوت که بر پذیرنده IFN-γ، IL-12، پذیرنده IL-12 و STAT1 تأثیر می‌گذارند، باعث نقایص در تکامل سلول‌های Th1 می‌شوند. بیماران مبتلا به این موتاسیون‌های ارثی، مستعد ابتلا به عفونت با *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس (mycobacterium tuberculosis)* مایکوباکتریوم‌های محیطی با ویرولانس پایین، و سویه تضعیف شده *مایکوباکتریوم بوویس (mycobacterium bovis)* مورد استفاده در واکسن باسیلوس کالمت گرین (BCG) می‌باشند. این اختلالات را در یک گروه به نام استعداد مندلی به بیماری مایکوباکتریایی **(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease)** معرفی می‌کنند. این بیماران همچنین مستعد ابتلا به عفونت با باکتری‌های درون سلولی دیگر از جمله *سالمونلا*، و تک‌یاخته‌های انگلی هستند که نقش حیاتی پاسخ Th1 در دفاع علیه میکروب‌های درون سلولی را بیشتر نشان می‌دهد. تعداد اندکی از بیماران، بر علیه IFN-γ خود، اتوآنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کنند و به علاوه مستعد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریایی هستند. افراد با موتاسیون‌های ارثی در CD40L **(سندرم هایپر IgM وابسته به X)** و موش‌های حذف ژن شده فاقد CD40 یا CD40L به شدت مستعد عفونت با میکروب‌های درون سلولی به ویژه قارچ *پنوموسیستیس ژیروسی (Pneumocystis jiroveci)* هستند (فصل ۲۱ را ببینید)، که نیازمند فعال‌سازی ماکروفاژ وابسته به سلول T برای ریشه‌کنی می‌باشند. این بیماران و موش‌های حذف ژن شده، علاوه بر نقایص ذکر شده، به دلیل نقش حیاتی واکنش متقابل CD40L-CD40 در فعال‌شدن سلول B (فصل ۱۲ را ببینید)، دارای نقص در تولید آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر نیز می‌باشند.

ماکروفاژهای فعال شده توسط سلول‌های Th1 در چندین واکنش دیگر دفاع میزبان دخالت می‌کنند (شکل ۷-۱۰ را ببینید). آنها، *التهاب* را به طور عمده از راه ترشح سایتوکاین‌ها از جمله TNF و IL-1 که تعداد بیشتری از لکوسیت‌ها را فراخوانی می‌کنند، توانایی میزبان را برای تخریب پاتوژن‌های عفونی افزایش می‌دهند. ماکروفاژهای فعال می‌توانند تقویت‌کنندهٔ پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول باشند که این اثر را به واسطهٔ تبدیل به APC هایی کارآمدتر به دلیل افزایش سطح مولکول‌های دخیل در پردازش آنتی‌ژن و نیز افزایش بروز مولکول‌های MHC-II و کمک محرک‌ها و از طریق تولید سایتوکاین‌ها (همچون IL-12) که تمایز لنفوسیت T را به سلول‌های مجری تحریک می‌کنند، انجام می‌دهند.

برخی از آسیب‌های بافتی ممکن است به طور طبیعی همراه با واکنش‌های ایمنی با واسطهٔ سلول Th1 علیه میکروب‌ها باشند، زیرا فرآورده‌های میکروب‌کش آزاد شده توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌های فعال قادر به آسیب‌رسانی به بافت طبیعی می‌باشند و بین میکروب‌ها و بافت میزبان تمایزی قائل نیستند. این آسیب بافتی معمولاً زمانی که عفونت از بین می‌رود برطرف می‌گردد. با این حال، واکنش‌های بیش از حد Th1، دلیل آسیب بافتی در بسیاری از بیماری‌های التهابی مزمن می‌باشد (**فصل ۱۹** را ببینید).

زیر رده Th2

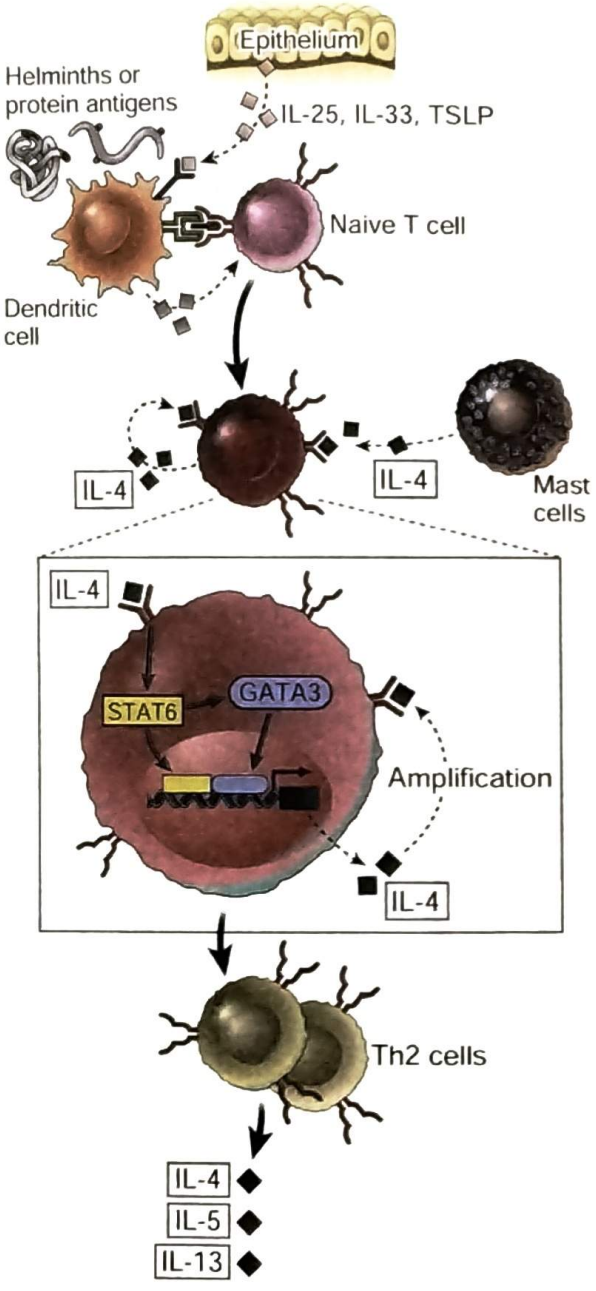
سلول‌های Th2 مکانیسم‌های دفاعی وابسته به آنتی‌بادی‌های IgE، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها را در جهت مبارزه با میکروب‌ها، فعال می‌سازند. این واکنش‌ها برای ریشه‌کنی عفونت‌های کرمی و احتمالاً برای حذف سایر میکروب‌ها در بافت‌های مخاطی نیز مهم می‌باشند، این سلول‌ها در شکل‌گیری بیماری‌های آلرژیک

نقش مرکزی دارند (فصل ۲۰ را ببینید.) به علاوه تصور می‌شود که سلول‌های Th2 در ترمیم بافتی حائز اهمیت هستند.

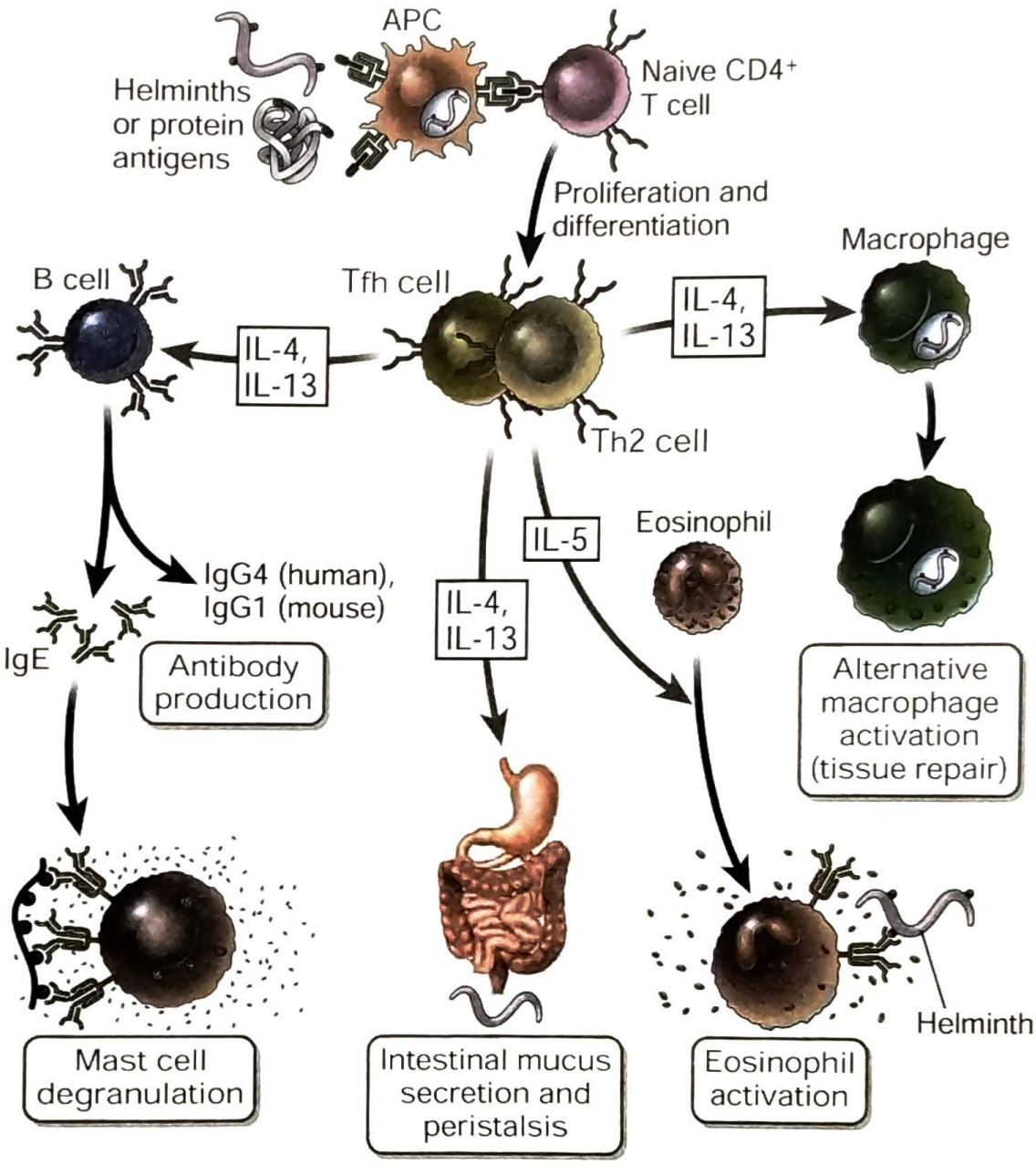
تکامل سلول‌های Th2

تمایز Th2 در پاسخ به کرم‌ها و آلرژن‌ها رخ می‌دهد و وابسته به سایتوکاین IL-4 می‌باشد (شکل ۸-۱۰). از آنجا که IL-4 سایتوکاین اصلی در تکامل Th2 می‌باشد، و خود یک محصول سلول‌های Th2 است، در مورد منبع IL-4 جهت شروع پاسخ‌های Th2، ابهاماتی وجود دارد. این سایتوکاین ممکن است توسط سلول‌های T تحریک شده به وسیله آنتی‌ژن، ماست‌سل‌ها و احتمالاً سلول‌های لنفوئیدی ذاتی گروه ۲ (ILC2، **فصل ۴** را ببینید) و دیگر سلول‌های مجاور سلول T فعال شده، تولید شده باشد. دیگر سایتوکاین‌هایی که ممکن است تکامل سلول‌های Th2 را پیش ببرند شامل IL-25، IL-33 و لنفوپوئتین استرومایی تیموس (TSLP) هستند که توسط سلول‌های اپی‌تلیال آسیب دیده و دیگر سلول‌ها، تولید می‌شوند و در فعال‌سازی ILC2 درگیر هستند.

IL-4 تکامل Th2 را از طریق فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری STAT6 تحریک می‌کند که همراه با سیگنال‌های TCR، بروز GATA-3 را القاء می‌کند (شکل ۸-۱۰ را ببینید). GATA-3 یک فاکتور نسخه‌برداری است که برای بروز سایتوکاین‌های Th2 شامل IL-4، IL-5 و IL-13 مورد نیاز می‌باشد. GATA-3 از طریق واکنش متقابل مستقیم با پروموترهای ژن‌های این سایتوکاین‌ها و همچنین از طریق ایجاد تغییر کروماتینی که منجر به بازشدن لوکوس برای در دسترس قرارگرفتن سایر فاکتورهای نسخه‌برداری می‌شود، عمل می‌کند. این مکانیسم مشابه روشی است که T-BET بروز IFN-γ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. GATA-3 به طور پایدار سلول‌های در حال تمایز را به سمت فنوتیپ Th2 متعهد می‌سازد و از طریق یک حلقه بازخوردی مثبت، بروز خود را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، GATA-3، تمایز Th1 را با مهار بروز زنجیره سیگنال‌رسانی پذیرنده IL-12 متوقف می‌سازد. موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد IL-4، STAT6 یا GATA-3 در پاسخ‌های Th2 دچار نقص می‌باشند.



شکل ۸-۱۰. تکامل سلول‌های Th2. سلول‌های دندریتیک می‌توانند از طریق مکانیسم‌هایی که به خوبی مشخص نشده‌اند، در پاسخ به سایتوکاین‌های تولید شده از اپی‌تلیوم، به القا کننده‌های Th2 تبدیل شوند. اینترلوکین- ۴ (IL-4) تولید شده توسط خود سلول‌های T فعال یا توسط ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها به خصوص در پاسخ به کرم‌ها، فاکتورهای نسخه‌برداری GATA-3 و STAT6 را فعال می‌کند که این فاکتورها تمایز سلول‌های $T CD4^+$ بکر را به زیر ردهٔ Th2 تحریک می‌کنند. IL-4 تولید شده توسط سلول‌های Th2 این پاسخ را تقویت می‌نماید و تکامل سلول‌های Th1 و Th17 را مهار می‌کند. TSLP، Thymic stromal lymphopoietin.



شکل ۹-۱۰. اعمال سلول‌های Th2. سلول‌های $T CD4^+$ که به سلول‌های Th2 تمایز می‌یابند، IL-4، IL-5 و IL-13 ترشح می‌کنند. IL-4 (و IL-13) بر روی سلول‌های B اثر می‌کنند تا تولید آنتی‌بادی‌های متصل شونده به ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها مثل IgE را تحریک کنند. کمک به تولید آنتی‌بادی می‌تواند به واسطه سلول‌های T یاریگر فولیکولار (Tfh) که سایتوکاین‌های Th2 را ترشح کرده، در اندام‌های لنفاوی مقیم بوده و سلول‌های Th2 کلاسیک نیستند، صورت گیرد. IL-5 ائوزینوفیل‌ها را تحریک می‌کند که پاسخی مهم در جهت دفاع علیه عفونت‌های کرمی می‌باشد. IL-4 و IL-13 در ایمنی سدهای مخاطی دخیل می‌باشند و مسیر فرعی فعال شدن ماکروفاژ را القاء و مسیر کلاسیک فعال‌شدن ماکروفاژ با واسطهٔ Th1 را مهار می‌کنند.
APC، Antigen-presenting cell؛ Ig، immunoglobulin؛ IL، interleukin.

اعمال سلول‌های Th2

سلول‌های Th2 واکنش‌های ایمنی با واسطه IgE، ماست‌سل و ائوزینوفیل را تحریک می‌کنند که عفونت‌های کرمی را از بین می‌برد و ترمیم بافت را افزایش می‌دهد (شکل ۹-۱۰). کرم‌ها درشت‌تر از آن هستند که توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها فاگوسیتوز شوند و احتمالاً

در مقایسه با اکثر باکتری‌ها و ویروس‌ها در برابر فعالیتهای میکروب‌کشی این فاگوسیت‌ها مقاومتر هستند. بنابراین مکانیسم‌های دیگری جهت دفاع علیه عفونت‌های کرمی ضروری است. اعمال سلول‌های Th2 از طریق IL-5 (فعال‌کننده ائوزینوفیل‌ها) و IL-13 (دارای اعمال متنوع) میانجی‌گری می‌شود. سلول‌های Tfh که IL-4 و IL-13 تولید می‌کنند، تولید آنتی‌بادی‌های IgE که در بیشتر واکنش‌های دفاعی با واسطه Th2 نقش دارند، را تحریک می‌کند. ما در ابتدا خصوصیات این سایتوکاین‌ها را شرح داده و سپس نقش آنها را در دفاع میزبان بررسی می‌کنیم.

اینترلوکین ـ ۴ (IL-4)

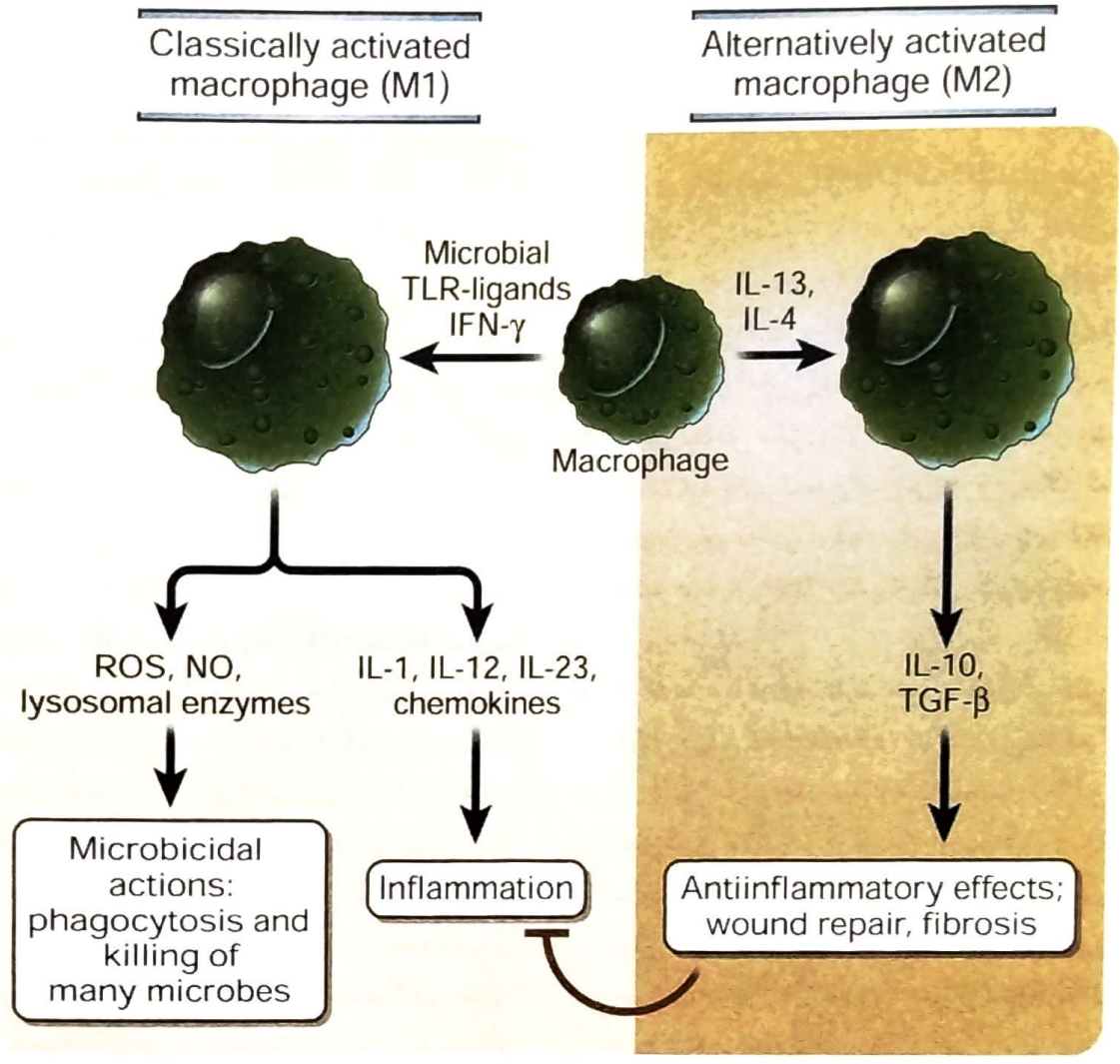
IL-4 سایتوکاین مشخصهٔ زیرردهٔ Th2 است که هم به عنوان القاءکننده و هم سایتوکاین مجری این سلول‌ها عمل می‌کند. این سایتوکاین عضوی از خانوادهٔ سایتوکاین‌های نوع I دارای چهار مارپیچ ـ α است. منابع سلولی اصلی IL-4، لنفوسیت‌های $CD4^+$ T از زیرردهٔ Th2، ماست‌سل‌های فعال شده هستند. پذیرندهٔ IL-4 از یک زنجیرهٔ α اتصال‌یابنده به سایتوکاین تشکیل شده است که یکی از اعضای خانوادهٔ پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I می‌باشد و همراه با زنجیرهٔ γ_c موجود در سایر پذیرنده‌های سایتوکاینی بروز می‌کند. پذیرندهٔ IL-4R$\alpha\gamma$c با استفاده از مسیر JAK-STAT (شامل JAK1، JAK3 و STAT6) و نیز از طریق مسیری که شامل پروتئین سوبسترای پاسخ انسولین (insulin response substrate [IRS]) به نام IRS-2 می‌باشد، سیگنال مخابره می‌کند. STAT6 فعال شده نسخه‌برداری از ژنهایی را القاء می‌کند که مسئول بسیاری از اعمال این سایتوکاین می‌باشند. پذیرنده‌های IL-4 و IL-13، یکی از دو زنجیره‌هایشان را به اشتراک می‌گذارند (که در ادامه شرح داده خواهد شد).

IL-4 دارای اعمال مهمی بر روی انواع متعددی از سلول‌ها است.

- ***IL-4 (و IL-13) تولید شده توسط سلول‌های Tfh تعویض کلاس (class switching) زنجیرهٔ سنگین Ig به ایزوتایپ IgE را در سلول‌های B تحریک می‌کند.*** مکانیسم‌های کلاس سوئیچینگ در فصل ۱۲ شرح داده شده‌اند. IgE میانجی اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک) می‌باشد (فصل ۲۰ را ببینید). IL-4 سوئیچینگ به IgG4 (در انسان یا مشابه آن در موش یعنی IgG1) را نیز افزایش می‌دهد، اما اهمیت این نقش IL-4 نامشخص است، به این علت که این زیرکلاس‌های IgG به پذیرنده‌های Fc فاگوسیتی متصل نمی‌شوند یا کمپلمان را فعال نمی‌کنند (فصل ۱۳ را ببینید).
- ***IL-4 تکامل سلول‌های مجری Th2 را از سلول‌های $T\ CD4^+$ بکر تحریک می‌کند و ممکن است به عنوان یک فاکتور رشد برای سلول‌های Th2 تمایز یافته عمل می‌کند.*** نقش IL-4 پیشتر مورد بحث قرار گرفته است.
- ***IL-4 به همراه IL-13 در فعال‌سازی ماکروفاژ در شکل فرعی (alternative) شرکت می‌کند که متفاوت از پاسخ ماکروفاژ به IFN-γ است.*** IL-4 و IL-13، فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ با میانجیگری IFN-γ را سرکوب می‌نمایند و بنابراین دفاع علیه میکروب‌های درون سلولی را که توسط فاگوسیت‌ها از بین می‌روند مهار می‌کنند. مسیر فعال‌سازی فرعی ماکروفاژها در ادامه شرح داده می‌شود.
- ***IL-4 (و IL-13) حرکات دودی را در مجرای گوارشی تحریک می‌کنند و IL-13 ترشح موکوس را از سلول‌های اپی‌تلیال مجاری هوایی و روده افزایش می‌دهد.*** هر دوی این اعمال در حذف میکروب‌ها در سطوح اپی‌تلیال مشارکت می‌کنند.
- ***IL-4 و IL-13 فراخوانی لکوسیت‌ها به خصوص ائوزینوفیل‌ها را تحریک می‌کنند.*** این اثر از طریق افزایش بروز مولکول‌های چسبان بر روی اندوتلیوم و نیز ترشح کموکاین‌های متصل‌شونده به پذیرنده‌های کموکاین بارز شده بر روی ائوزینوفیل‌ها انجام می‌شود.

اینترلوکین ۱۳ (IL-13)

IL-13 از نظر ساختمانی و عملکردی مشابه IL-4 بوده و همچنین نقش کلیدی در دفاع علیه کرم‌ها (فصل ۱۶ را ببینید) و در بیماری‌های آلرژیک (فصل ۲۰ را ببینید) ایفا می‌کند. IL-13، عضوی از خانواده سایتوکاین‌های دارای ۴



شکل ۱۰-۱۰. فعال‌شدن کلاسیک و آلترناتیو ماکروفاژ. محرک‌های مختلفی ماکروفاژهای بافت را فعال می‌کنند تا به جمعیت‌های مجزا از نظر عملکرد تکامل پیدا کنند. ماکروفاژهای فعال شده به صورت کلاسیک، توسط فرآورده‌های میکروبی و سایتوکاین‌ها به خصوص اینترفرون - γ (IFN-γ) القاء می‌شوند و این ماکروفاژها میکروب‌کش می‌باشند و در التهاب بالقوه مضر، دخیل می‌باشند. ماکروفاژهای فعال شده به صورت آلترناتیو توسط اینترلوکین - ۴ (IL-4) و IL-13 تولید شده توسط سلول‌های Th2 و سایر لکوسیت‌ها القاء می‌شوند و در جهت کنترل التهاب عمل می‌کنند و ممکن است ترمیم بافتی و فیبروز را هم تحریک کنند. برخی از شواهد پیشنهاد می‌کند که ماکروفاژهای M2 زیر جمعیت‌هایی تشکیل می‌دهند که برخی عمدتاً ضد التهابی بوده و برخی دیگر مسئول ترمیم بافتی هستند. NO، Nitric oxide؛ ROS، reactive oxygen spicies؛ TGF-β، transforming growth factor-β؛ TLR، Toll-like receptor.

مارپیچ α نوع ۱ است. IL-13 به طور عمده توسط زیر رده Th2 تولید می‌شود اما گروه ILC2ها و دیگر لکوسیت‌ها نیز ممکن است این سایتوکاین را تولید کنند. پذیرنده IL-13، هترودایمری است که از زنجیره IL-4Rα و زنجیره IL-13Rα1 تشکیل شده است. این کمپلکس می تواند به هر دو سایتوکاین IL-4 و IL-13 با میل پیوندی زیاد متصل شده و از مسیر JAK1، JAK3 و STAT6 سیگنال‌رسانی کند. این پذیرنده بر روی سطح سلول‌های متنوعی بروز می‌کند که شامل سلول‌های B، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، DCها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های اپی‌تلیال برونشیال می‌باشند.

IL-13 به همراه IL-4 در دفاع بر علیه کرم‌ها و در التهاب آلرژیک عمل می‌کند. بعضی عملکردهای IL-13 با IL-4 هم‌پوشانی دارد ولی سایر عملکردها مجزاست. هر دو

سایتوکاین IL-13 و IL-4 قادر به فعال‌سازی سلول‌های B جهت تعویض کلاس به IgE و برخی ایزوتایپ‌های IgG و همچنین فراخوانی لکوسیت‌ها می‌باشند. همچنین هر دو در فعال شدن فرعی ماکروفاژ نقش دارند. IL-13 ترشح موکوس را توسط سلول‌های اپی‌تلیال مجاری هوایی تحریک می‌کند که یک جزء مهم واکنش‌های آلرژیک همچون آسم می‌باشد. برخلاف IL-4، IL-13 در تمایز سلول‌های Th2 مشارکت نمی‌کند.

اینترلوکین ـ ۵ (IL-5)

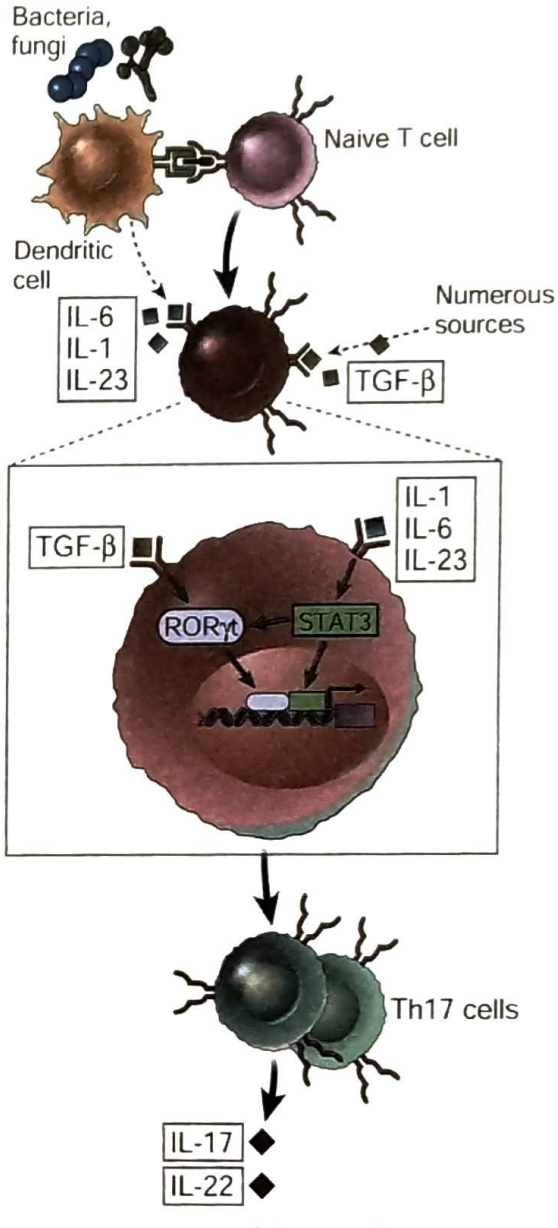
IL-5 یک فعال‌کنندهٔ ائوزینوفیل‌ها است و یک ارتباط اساسی بین فعال‌شدن سلول‌های T و التهاب ائوزینوفیلی برقرار می‌کند. IL-5 هومودایمری از یک پلی‌پپتید، حاوی یک دومین متشکل از چهار مارپیچ ـ α می‌باشد و عضوی از خانوادهٔ سایتوکاین نوع I است. IL-5 به طور عمده به وسیلهٔ سلول‌های Th2 و ILC2 تولید می‌شود. پذیرندهٔ IL-5 هترودایمری است که از یک زنجیره α منحصر به فرد و یک زنجیره β مشترک (βc) که بخشی از پذیرنده‌های GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) و IL-3 می‌باشد، تشکیل شده است (شکل ۲۳-۷ را ببینید). مسیر اصلی انتقال سیگنال القا شده توسط IL-5، با دخالت JAK2 و STAT3 می‌باشد.

اعمال اصلی IL-5 تحریک رشد و تمایز ائوزینوفیل‌ها و فعال‌کردن ائوزینوفیل‌های بالغ می‌باشند. ائوزینوفیل‌های فعال‌شده قادر به کشتن کرم‌ها هستند. ائوزینوفیل‌ها پذیرنده‌های Fc با ویژگی برای IgA و برخی آنتی‌بادی‌های IgG را بارز می‌کنند و در نتیجه می‌توانند به میکروب‌های پوشیده شده (اوپسونیزه شده) با این آنتی‌بادی‌ها نظیر کرم‌ها متصل شوند.

نقش سلول‌های Th2 در دفاع میزبان

سلول‌های Th2 در دفاع علیه عفونت‌های کرمی و دیگر عفونت‌ها از طریق چندین مکانیسم عمل می‌کنند (شکل ۹-۱۰ را ببینید).

- ***واکنش‌هایی با واسطهٔ IgE و ائوزینوفیل.*** IL-4 و IL-13 تولید آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی علیه کرم‌ها را تحریک می‌نماید که ممکن است ماست‌سل‌ها را در محل عفونت فعال نماید. IL-5 ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند و این سلول‌ها محتویات گرانولی همچون پروتئین بازی اصلی و پروتئین کاتیونی اصلی را آزاد می‌کنند که حتی قادر به تخریب پوشش محکم کرم‌ها هستند (فصل ۱۶ را ببینید).
- در واکنش‌های آلرژیک، IgE همچنین سطح ماست‌سل را پوشانده و در مواجهه با آنتی‌ژن، دگرانولاسیون آنها را القا می‌کند (فصل ۲۰ را ببینید).
- ***دفاع میزبان در سدهای مخاطی.*** سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های Th2 در متوقف کردن ورود میکروب‌ها و افزایش خروج آنها از اندام‌های مخاطی با تحریک تولید موکوس و حرکات دودی (peristalsis) در روده نقش دارند. بنابراین، سلول‌های Th2 نقش مهمی در دفاع میزبان در سدهای در تماس با محیط خارج که گاهی اوقات *ایمنی سدی* (barrier immunity) نامیده می‌شوند، دارا هستند.
- ***فعال‌شدن فرعی (آلترناتیو) ماکروفاژ و ترمیم بافت.*** IL-4 و IL-13 قادر به فعال‌سازی ماکروفاژها می‌باشند تا آنزیم‌های افزایش دهنده سنتز کلاژن و فیبروز را بیان کنند. پاسخ ماکروفاژ به سایتوکاین‌های Th2 **فعال‌شدن آلترناتیو ماکروفاژ (alternatie macrophage activation)** نامیده می‌شود (شکل ۱۰-۱۰) تا از فعال‌شدن ماکروفاژ توسط IFN-γ که در ابتدا شناسایی گردید (و به همین دلیل کلاسیک نامگذاری شد) و منجر به اعمال میکروب‌کشی قوی و التهاب می‌گردد، افتراق داده شود (شکل ۷-۱۰ را ببینید). ماکروفاژهایی که از مسیر فرعی فعال شده‌اند (ماکروفاژ M_2 نیز نامیده می‌شوند) سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که التهاب را پایان داده و ترمیم بعد از ایجاد انواع مختلف صدمات بافتی را آغاز می‌کنند. این ماکروفاژها مشابه خود سلول‌های Th2، از طریق ترشح فاکتورهای رشدی که تکثیر فیبروبلاست (فاکتور رشد مشتق از پلاکت [platelet-derived growth factor])، سنتز کلاژن (transforming growth factor [TGF-β], IL-13)، و ایجاد رگ خونی جدید یا آنژیوژنز (فاکتور رشد فیبروبلاستی) را تحریک می‌کنند؛ باعث شکل‌گیری



شکل ۱۱-۱۰. تکامل سلول‌های Th17. اینترلوکین - ۱ (IL-1) و IL-6 تولید شده توسط سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC ها) و TGF-β تولید شده توسط انواعی از سلول‌ها فاکتورهای نسخه‌برداری RORγt و STAT3 را فعال می‌کنند که تمایز سلول‌های $CD4^+$ T را به زیر رده Th17 تحریک می‌نمایند. IL-23 که توسط APC ها به ویژه در پاسخ به قارچ‌ها تولید می‌شود، سلول‌های Th17 را پایدار می‌کند. TGF-β پاسخ‌های Th17 را به صورت غیرمستقیم از طریق سرکوب سلول‌های Th1 و Th2 پیش می‌برد که هر دوی این زیر رده‌ها تمایز Th17 را مهار می‌کنند (نشان داده نشده است). IL-21 تولید شده توسط سلول‌های Th17 این نوع پاسخ را تقویت می‌کند.

اسکار می‌شوند. سایتوکاین‌های Th2 فعال‌شدن ماکروفاژ از راه کلاسیک را سرکوب می‌کنند و با پاسخ‌های ایمنی حفاظتی وابسته به Th1 علیه عفونت‌های داخل سلولی تداخل ایجاد می‌کنند (فصل ۱۶ را ببینید). اگرچه تفکیک فعال‌شدن ماکروفاژ به کلاسیک و فرعی، برای درک هتروژنی ماکروفاژها مفید است، اما زیر جمعیت‌های دیگری نیز توصیف شده‌اند و ماکروفاژهای M1 و M2 احتمالاً زیررده‌های ثابت و بدون تغییری نیستند.

زیر رده Th17

زیر رده Th17 عمدتاً در فراخوانی نوتروفیل‌ها و به میزان کمتر مونوسیت‌ها به موضع عفونت و التهاب دخالت دارد. تعدادی از سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های Th17، در جهت حفظ یکپارچگی سدهای اپی‌تلیالی، عمل می‌کنند. این فعالیت‌ها برای تخریب باکتری‌ها و قارچ‌ها، میکروب‌هایی که توسط فاگوسیت‌ها از بین می‌روند، و لایه‌های اپی‌تلیال آسیب دیده در حال ترمیم، ضروری هستند، همچنین به طور مشخص در بیماری‌های مزمن التهابی شرکت می‌کنند.

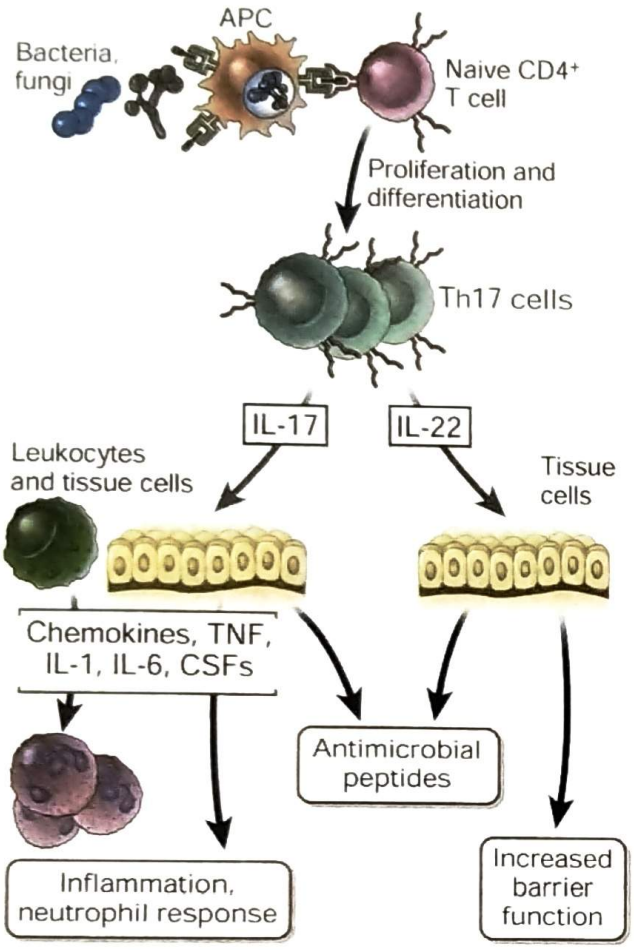
تکامل سلول‌های Th17

تکامل سلول‌های Th17 توسط سایتوکاین‌های پیش التهابی تولیدشده در پاسخ به باکتری‌ها و قارچ‌ها تحریک می‌شود (شکل ۱۱-۱۰). انواع مختلف باکتری‌ها و قارچ‌ها بر روی DCها و ماکروفاژها عمل می‌نمایند و باعث تحریک تولید سایتوکاین‌ها از جمله IL-6، IL-1 و IL-23 می‌شوند که همهٔ آنها تمایز سلول‌های $CD4^+$ T به زیر رده Th17 را تحریک می‌کنند. اشغال لکتین دکتین - ۱ روی سلول‌های دندریتیک توسط گلوکان‌های قارچی، یک سیگنال جهت تولید این سایتوکاین‌ها می‌باشد. ترکیبی از سایتوکاین‌های پیش برندهٔ تکامل Th17 نه تنها در پاسخ به میکروب‌های خاصی همچون قارچ‌ها تولید می‌شوند، بلکه زمانی که سلول‌های آلوده شده با انواعی از باکتری‌ها و قارچ‌ها دچار آپوپتوز می‌شوند و سپس توسط DCها بلعیده می‌شوند، نیز تولید خواهند شد. در حالی که IL-6 و IL-1 مراحل اولیهٔ تمایز Th17 را تحریک می‌کنند، IL-23 در تکثیر و حفظ

سلول‌های Th17 تمایز یافته با اهمیت‌تر می‌باشد. یک نکته جالب در تکامل Th17 این است که TGF-β که توسط تعداد زیادی از انواع سلول‌ها تولید می‌شود و یک سایتوکاین ضد التهابی است (فصل ۱۵ را ببینید)، تکامل سلول‌های پیش التهابی Th17 را زمانی که سایر واسطه‌های التهابی همچون IL-6 یا IL-1 حضور دارند، تحریک می‌کند. تمایز Th17 به وسیله IFN-γ و، IL-4 مهار می‌شود؛ بنابراین به نظر می‌رسد پاسخ‌های قوی Th1 و Th2 تکامل Th17 را سرکوب می‌کنند.

تکامل سلول‌های Th17 وابسته به فاکتورهای نسخه‌برداری RORγt و STAT3 می‌باشد (شکل ۱۱-۱۰ را ببینید). TGF-β و سایتوکاین‌های التهابی، عمدتاً IL-6 و IL-1 با همکاری یکدیگر تولید RORγt، یک فاکتور نسخه‌برداری که عضوی از خانوادهٔ پذیرندهٔ اسید رتینوئیک می‌باشد، را القاء می‌کنند. RORγt یک پروتئین محدود به سلول T است که توسط ژن *RORC* کد می‌شود، بنابراین گاهی اوقات پروتئین ساخته شده RORc نامیده می‌شود. سایتوکاین‌های التهابی، به خصوص IL-6، فاکتور نسخه‌برداری STAT3 را فعال می‌کنند که با RORγt عمل می‌نماید تا پاسخ Th17 را پیش ببرد.

به نظر می‌رسد سلول‌های Th17 در بافت‌های مخاطی و به ویژه در مجرای گوارشی به فراوانی یافت می‌شوند. این موضوع پیشنهاد می‌کند که محیط بافت، تولید این زیررده را احتمالاً از طریق فراهم‌سازی غلظت بالایی از TGF-β و سایتوکاین‌های التهابی تحت تأثیر قرار می‌دهد. این مشاهده همچنین مؤید آن است که سلول‌های Th17 به خصوص در مبارزه علیه عفونت‌های روده‌ای و در گسترش التهاب روده‌ای پاتولوژیک با اهمیت می‌باشند. تکامل سلول‌های Th17، در مجرای گوارشی وابسته به میکروبیوم روده می‌باشد؛ در موش، باکتری‌های کومنسال مرتبط باگونه *کلستریدیوم* القاکننده قوی سلول‌های Th17 هستند.



شکل ۱۲-۱۰. اعمال سلول‌های Th17. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های Th17 تولید موضعی کموکاین‌ها را تحریک می‌کنند که موجب فراخوانی نوتروفیل‌ها و سایر لکوسیت‌ها می‌شوند، تولید پپتیدهای ضدمیکروبی (دیفنسین‌ها) را افزایش می‌دهند و اعمال سد اپی‌تلیال را تقویت می‌کنند. APC، Antigen-presenting cell؛ CSF، Colony stimulating factor؛ TNF، tumor necrosing factor.

اعمال سلول‌های Th17

سلول‌های Th17 برای مبارزه با میکروب‌ها از طریق فراخوانی لکوسیت‌ها، عمدتاً نوتروفیل‌ها به جایگاه‌های عفونت عمل می‌نماید (شکل ۱۲-۱۰). فاگوسیتوز به وسیله نوتروفیل‌ها مکانیسم دفاعی اصلی علیه بسیاری از باکتری‌ها و قارچ‌های شایع است که می‌توانند در خارج از سلول‌ها زنده بمانند، اما در فاگولیزوزوم نوتروفیل‌ها، از بین می‌روند. سلول‌های Th17 به وسیله فراخوانی نوتروفیل‌ها به سمت میکروب‌ها، نقش مهمی در دفاع علیه این عفونت‌ها ایفا می‌کنند. بیشترین اعمال سلول‌های Th17 در دفاع میزبان، توسط IL-17 میانجی‌گری می‌شود، اما سایتوکاین‌های دیگر تولید شده توسط این زیر رده نیز در این روند مشارکت می‌کنند.

اینترلوکین ـ ۱۷ (IL-17)

IL-17 یک سایتوکاین غیرمعمول می‌باشد زیرا نه سایتوکاین

و نه پذیرنده آن شباهتی به هیچ یک از سایتوکاین‌های شناخته شده دیگر و پذیرنده‌شان ندارد. خانوادهٔ IL-17 شامل شش پروتئین مرتبط از نظر ساختاری است که در بین آنها IL-17A و IL-17F بیشترین شباهت را با یکدیگر دارند و اعمال ایمونولوژیک این خانواده سایتوکاینی عمدتاً توسط IL-17A میانجی‌گری می‌شود. IL-17A توسط سلول‌های Th17 و همچنین سلول‌های ILC3 و برخی سلول‌های $T\gamma\delta$ و $CD8^+$ T، تولید می‌شود، پذیرنده‌های IL-17 چند واحدی می‌باشند و بر روی انواع وسیعی از سلول‌ها بارز می‌شوند (فصل ۷ را ببینید).

IL-17 یک واسطه مهم بین ایمنی آداپتیو وابسته به سلول T و پاسخ التهابی حاد می‌باشد که در فصل ۴ به عنوان یکی از مهم‌ترین واکنش‌های ایمنی ذاتی مطرح شد. زمانی که سلول‌های Th17 فعال می‌شوند، این واکنش‌ها طولانی‌تر و شدیدتر از چیزی است که در ایمنی ذاتی، یعنی زمانی که سلول‌های T درگیر نیستند، دیده می‌شود.

IL-17 در دفاع میزبان نقش‌های مهم بسیاری را ایفا می‌کند.

- ***IL-17 واکنش‌های التهابی غنی از نوتروفیل را القاء می‌کند.*** IL-17 تولید کموکاین‌ها از جمله IL-8 و سایر سایتوکاین‌ها از جمله TNF را القاء می‌کند که باعث فراخوانی نوتروفیل‌ها و به مقدار کمتر مونوسیت‌ها به جایگاه فعال‌شدن سلول T می‌شوند. این سایتوکاین همچنین تولید نوتروفیل را از طریق افزایش تولید G-CSF و افزایش بروز پذیرنده‌های آن افزایش می‌دهد. نوتروفیل‌های فراخوانده شده، باکتری و قارچ را بلع و تخریب می‌کنند.
- ***IL-17 تولید مواد ضدمیکروبی را تحریک می‌نماید؛*** از جمله تولید دیفنسین‌ها از انواع متعددی از سلول‌ها را القاء می‌نماید (فصل ۴ را ببینید).

سایر سایتوکاین‌های Th17

IL-22 عضوی از خانوادهٔ سایتوکاینی نوع II می‌باشد. این سایتوکاین توسط سلول‌های T فعال به خصوص سلول‌های Th17 و برخی از سلول‌های NK و ILCها تولید می‌شود. پذیرنده IL-22 یک هتروداِیمر است که در آن یکی از زنجیره‌ها، یکی از اجزاء پذیرنده IL-10 نیز می‌باشد. این پذیرنده از طریق JAK1 و TYK2 و STAT3، انتقال سیگنال می‌کند. IL-22 در بافت‌های اپی‌تلیال به خصوص در پوست و مجرای گوارشی توسط سلول‌های Th17 تولید شده و در حفظ انسجام (integrity) اپی‌تلیال عمدتاً از طریق پیشبرد عملکرد سد اپی‌تلیال و تحریک واکنش‌های ترمیمی و القای تولید پپتیدهای ضد میکروبی نقش دارد. همچنین IL-22 در التهاب، تا حدودی با تحریک تولید کموکاین‌ها از اپی‌تلیال شرکت می‌کند، و در نتیجه ممکن است در آسیب بافتی بیماری‌های التهابی دخیل باشد.

IL-21 توسط سلول‌های $T\,CD4^+$ فعال از جمله سلول‌های Th17 و سلول‌های Tfh تولید می‌شود و اثرات متنوع و وسیعی بر روی سلول‌های B و T و سلول‌های NK دارد. پذیرندهٔ IL-21 متعلق به خانوادهٔ پذیرندهٔ سایتوکاینی نوع I می‌باشد که متشکل از یک زنجیرهٔ متصل شونده به لیگاند و زیرواحد γc است؛ این پذیرنده مسیر سیگنال‌رسانی JAK-STAT را فعال می‌کند که در آن به ویژه نقش STAT3 برجسته می‌باشد. یک عملکرد مهم IL-21، دخالت در پاسخ‌های آنتی‌بادی به خصوص واکنش‌های رخ دهنده در مراکز زایگر است (فصل ۱۲ را ببینید). IL-21 تولید سلول‌های Tfh را تحریک کرده و سلول‌های B را در مراکز زایگر فعال می‌نماید. برخی دیگر از اعمال گزارش شده IL-21، شامل افزایش تکثیر، تمایز و فعالیت اجرایی سلول‌های $T\,CD8^+$ و سلول‌های NK می‌باشد.

نقش‌های سلول‌های Th17 در دفاع میزبان

عملکرد اساسی سلول‌های Th17 تخریب باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها به طور عمده از طریق القاء التهاب نوتروفیلی می‌باشد (شکل ۱۲-۱۰ را مشاهده نمایید). نوتروفیل‌های فراخوانده شده، میکروب‌های خارج سلولی را بلعیده و از بین می‌برند. اهمیت این نقش سلول‌های Th17 به وسیلهٔ بیماری ارثی به نام سندرم هایپر IgE (یا **سندرم جاب [Job's syndrome]**) که به علت موتاسیون در STAT3 و در نتیجه نقص در تکامل Th17 توصیف شده است و با واسطهٔ افزایش استعداد به عفونت‌های باکتریایی و قارچی جلدی مشخص می‌شود. بیماران آبسه‌های متعدد قارچی و باکتریایی در پوست دارند که شبیه آزمایشات الهی

پدیدار شده بر بدن ایوب (Job) می‌باشد که در کتاب مقدس ذکر شده است. عملکرد ناقص Th17 با کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن هم همراه است. بیماران مبتلا به بیماری سندرم پلی‌اندوکرین خودایمن، اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه IL-17 خود تولید می‌کنند و همچنین مبتلا به کاندیدیازیس می‌شوند (**فصل ۱۵** را ببینید)، به طور شگفت‌انگیزی، بیماران با موتاسیون‌هایی در ژن *RORC*، که $ROR\gamma^t$ یعنی فاکتور رونویسی معمول سلول‌های Th17 را کد می‌کند، نقص‌هایی نه فقط در تولید IL-17 و بلکه در تولید IFN-γ (سایتوکاین کلاسیک Th1) نیز نشان می‌دهند.

سلول‌های Th17 همچنین در پاتوژنز تعداد زیادی از بیماری‌های التهابی شرکت می‌کنند. پاسخ‌های Th17 با پسوریازیس (Psoriasis)، بیماری التهابی روده، آرتریت روماتوئید و مالتیپل اسکلروزیس در ارتباط هستند. عوامل متوقف‌کننده تکامل یا عملکرد سلول‌های Th17، برای درمان پسوریازیس بسیار مؤثر هستند و اثر آن در سایر بیماریها در حال بررسی است. این آنتاگونیست‌ها در بیماری کرون (Cron's disease)، یک بیماری التهابی روده، مؤثر نبوده‌اند، بنابراین علی‌رغم فراوانی سلول‌های Th17 در روده‌ها، نقش این سلول‌ها در بیماری کرون هنوز مشخص نیست. در تعدادی از بیماری‌های التهابی، IL-17 و IFN-γ هر دو در روند بیماری مشارکت دارند. این دو سایتوکاین ممکن است توسط یک زیررده از سلول‌های Th17 (که تصور می‌شود بسیار بیماری‌زا است)، و یا ترکیبی از سلول‌های Th1 و Th17 در ضایعات، تولید شود.

سلول‌های Th17 به حفظ یکپارچگی سدهای اپی‌تلیال، از جمله دستگاه گوارش، کمک می‌کنند. بخشی از این عملکرد به دلیل این که سلول‌های T به وسیلهٔ تحریک تولید موضعی پپتیدهای ضد میکروبی، ورود میکروب‌های عفونی را از طریق سدها محدود می‌کنند و بخش دیگر به دلیل این که IL-22 بازسازی سلول‌های اپی‌تلیال را پیش می‌برد. ممکن است جمعیت‌های متفاوتی از سلول‌های Th17 در این عملکرد محافظتی و در واکنش‌های پاتولوژیک (بیماری‌زای) ایجاد شده توسط این زیررده درگیر باشند.

اعمال سایر زیررده‌های سلول T یاریگر

اگرچه زیررده‌های Th1، Th2 و Th17 به عنوان سلول‌های مجری شناخته شده از ردهٔ $CD4^+$ هستند، اما چندین جمعیت دیگر از سلول‌های T تولید کننده سایتوکاین توصیف شده‌اند. بعضی از آنها سلول‌های $T\,CD4^+$ هستند و بعضی دیگر به هیچ کدام از رده‌های CD4 یا CD8 تعلق ندارند.

سایر زیررده‌های سلول‌های T مجری $CD4^+$

سایر زیررده‌های سلول‌های $T\,CD4^+$ که سایتوکاین‌های متنوعی را تولید می‌کنند، توصیف شده‌اند، اما اهمیت آنها نسبت به سلول‌های Th1، Th2 و Th17 کمتر مشخص شده است.

- **سلول‌های Th9.** فعال‌شدن سلول‌های $T\,CD4^+$ در حضور سایتوکاین‌های TGF-β و IL-4، باعث ایجاد جمعیتی از سلول‌های مجری می‌شود که عمدتاً IL-9 تولید می‌کنند و بنابراین Th9 نامیده می‌شوند. سلول‌های Th9 در پوست و بافت‌های مخاطی به وفور یافت می‌شوند. IL-9 ماست‌سل‌ها را فعال می‌کند و بسیاری فعالیت‌های گزارش شده دیگر نیز دارد. سلول‌های Th9 در بیماری‌های آلرژیک از جمله درماتیت آتوپیک و آسم، در دفاع علیه انگل‌ها و در واکنش‌های متعدد دیگری نیز نقش دارند.
- **سلول‌های Th22.** سلول‌های Th22 به عنوان سلول‌های $T\,CD4^+$ که IL-22 (یک سایتوکاین شناخته شده سلول‌های Th17) را تولید می‌کنند، اما IL-17 اخیر، تعریف شده‌اند. اعمال IL-22 پیشتر مورد بحث قرار گرفته است.

نقش‌های این زیررده‌ها در دفاع میزبان یا بیماری‌های ایمونولوژیک به خوبی مشخص نشده است، تا حدی به این دلیل که حذف انتخابی هر یک از این زیررده‌ها یا محصولات آنها، امکان‌پذیر نبوده است. علاوه بر این، یک مشخصه نسخه‌برداری منحصر به فرد از این سلول‌ها، به خوبی تعریف نشده است، و این احتمال وجود دارد که آنها حالت‌های گذرایی در تمایز زیررده‌های مشخص‌تر باشند.

سایر سلول‌های T تولید کننده سایتوکاین

علاوه بر سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ جمعیت‌های کوچکتری از سلول‌های T وجود دارند که دارای خصوصیات

متمایزی هستند و احتمالاً اعمال تخصصی در دفاع میزبان انجام می‌دهند. بهترین موارد مشخص از این لنفوسیت‌ها، سلول‌های Tγδ، سلول‌های NKT و سلول‌های T نامتغیر وابسته به مخاط (mucosa-associated invariant T cell: MAIT) می‌باشند. هر سه این زیر رده‌ها دارای خصوصیات مشترکی هستند که آنها را از سلول‌های $T CD4^+$ و $T CD8^+$ متمایز می‌سازد. آنها تعداد محدود ولی طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌نمایند که خیلی از آنها پپتید نیستند و توسط مولکول‌های MHC کلاس I و II بر سطح APC ها عرضه نمی‌شوند. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های Tγδ، سلول‌های NKT و سلول‌های MAIT دارای تنوع محدودی هستند و این نکته مشخص می‌کند که هر سه این سلول‌ها جهت شناسایی گروه کوچکی از آنتی‌ژن‌های میکروبی تکامل یافته‌اند. همچنین ممکن است این سلول‌ها به طور عمده علیه آنتی‌ژن‌های خاص پاسخ ندهند، بلکه در محل‌های عفونت و آسیب بافتی، تولید سایتوکاین نمایند. به دلیل این خصوصیت‌ها، اعتقاد بر این است که این جمعیت‌های سلول T در محل‌های تقاطع ایمنی ذاتی و آداپتیو قرار دارند. هر سه نوع سلول در بافت‌های اپی‌تلیال همچون مجرای گوارشی به وفور یافت می‌شوند. اعمال این سلول‌ها شامل موارد ذیل می‌باشد:

- دفاع اولیه علیه میکروب‌های مواجه شده در اپی‌تلیا، قبل از تکامل پاسخ‌های ایمنی آداپتیو.
- مراقبت علیه سلول‌های تحت استرس، از قبیل سلول‌هایی که دچار آسیب DNA شده یا آلوده شده‌اند، و حذف این سلول‌ها.
- تولید سایتوکاین‌هایی که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بعدی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

سلول‌های Tγδ

پذیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های $T CD4^+$ و $T CD8^+$ محدود به MHC، هترودایمری متشکل از زنجیره‌های α و β می‌باشد (فصل ۷ را ببینید). نوع دومی از پذیرندهٔ توزیع شده به صورت کلونال وجود دارد که متشکل از هترودایمر زنجیره‌های γ و δ می‌باشد که مشابه زنجیره‌های α و β TCR ها بر روی لنفوسیت‌های $T CD8^+$ و $T CD4^+$ است.

سلول‌های T بارزکنندهٔ TCRγδ یک ردهٔ متمایز از سلول‌های T بارزکنندهٔ αβ، که به تعداد بیشتر وجود دارند، می‌باشند. درصد سلول‌های Tγδ به طور گسترده‌ای در بافت‌ها و گونه‌های متفاوت متغیر است؛ اما به طور کلی کمتر از ۵ درصد همهٔ سلول‌های T این فرم از TCR را بارز می‌کنند. هتروداپمر γδ با پروتئین‌های CD3 و ζ تا در مسیری مشابه هتروداپمرهای αβ همراه می‌شود و وقایع سیگنال‌رسانی القاء شده توسط TCR که مشخصهٔ سلول‌های T بارزکنندهٔ αβ است در سلول‌های Tγδ نیز دیده می‌شود. اگرچه از نظر تئوری تنوع TCRγδ حتی بیشتر از تنوع TCRαβ است اما در حقیقت فقط تعداد محدودی از نواحی V زنجیره‌های γ و δ بارز می‌شوند و تنوع اتصالی اندکی وجود دارد یا اصلاً چنین تنوعی وجود ندارد.

جمعیت‌های متفاوتی از سلول‌های Tγδ در زمان‌های مختلفی در طی تکامل به وجود می‌آیند که حاوی نواحی V متفاوتی در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی‌شان هستند، در بافت‌های مختلف مستقر می‌شوند و ظرفیت محدودی جهت بازگردش در میان این بافت‌ها دارند. در موش، تعداد زیادی از سلول‌های Tγδ پوستی در زندگی جنینی توسعه می‌یابند و اساساً یک TCR خاصی بدون تغییرپذیری در ناحیه V را بارز می‌نمایند، در حالی که تعداد زیادی از سلول‌های Tγδ در واژن، رحم و زبان بعداً ظاهر می‌شوند و TCR دیگری با ناحیه V متفاوت بارز می‌کنند. تنوع محدود TCR های γδ در بسیاری از بافت‌ها پیشنهاد می‌کند که آنتی‌ژن‌های شناسایی شده توسط این پذیرنده‌ها احتمالاً حفاظت شده در میان انواع سلول‌ها یا میکروب‌هایی که به طور معمول با این بافت‌ها مواجه می‌شوند می‌باشند. یکی از خصوصیات جالب سلول‌های Tγδ فراوانی آنها در بافت‌های اپی‌تلیال گونه‌های خاصی می‌باشد. برای مثال بیش از ۵۰ درصد از لنفوسیت‌ها در مخاط روده کوچک موش و جوجه، که لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی (intraepithelial lymphocyte) نامیده می‌شوند، سلول‌های Tγδ می‌باشند. در پوست موش، بسیاری از سلول‌های T داخل اپیدرم پذیرندهٔ γδ را بارز می‌نمایند. جمعیت‌های سلولی معادل در انسان به اندازهٔ موش فراوان نیست؛ تنها حدود ۱۰ درصد سلول‌های T درون اپی‌تلیالی روده، TCRγδ را بارز می‌کنند. سلول‌های Tγδ در اندام‌های لنفاوی، TCR های متنوع بیشتری در

مقایسه با سلول‌های $\gamma\delta$ اپی‌تلیال بارز می‌نمایند.

سلول‌های $T\gamma\delta$ آنتی‌ژن‌های پپتیدی همراه با MHC را شناسایی نمی‌کنند و محدود به MHC نمی‌باشند. برخی از کلون‌های سلول $T\gamma\delta$ مولکول‌های فسفوریله شدهٔ کوچک، الکیل آمین‌ها و یا لیپیدها را شناسایی می‌نمایند که به طور رایج در مایکوباکتریوم و سایر میکروب‌ها یافت می‌شوند و ممکن است توسط مولکول‌های شبه MHC کلاس I «غیر کلاسیک» عرضه شوند. سایر سلول‌های $T\gamma\delta$ آنتی‌ژن‌های پروتئینی یا غیرپروتئینی را شناسایی می‌کنند که برای عرضه‌شدن به پردازش یا هر نوع خاصی از APC نیاز ندارند. تعداد زیادی از سلول‌های $T\gamma\delta$ توسط پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP) میکروبی تحریک می‌شوند. یک فرضیه احتمالی برای اختصاصی‌بودن سلول‌های $T\gamma\delta$ این است که آنها آنتی‌ژن‌هایی را که به‌وفور در مرزهای اپی‌تلیال بین میزبان و محیط خارج با آنها مواجه می‌شوند، شناسایی می‌نمایند.

تعدادی از فعالیت‌های بیولوژیک شامل ترشح سایتوکاین‌ها و کشتن سلول‌های آلوده به سلول‌های $T\gamma\delta$ نسبت داده شده است اما عملکرد این سلول‌ها و همکاری آنها در پاسخ‌های ایمنی طبیعی به خوبی مشخص نشده است. تصور بر این است که این زیررده از سلول‌های T محافظت علیه میکروب‌ها را در سطوح اپی‌تلیال، قبل از فراخوانی و فعال‌شدن سلول‌های $T\alpha\beta$ اختصاصی آنتی‌ژن فراهم می‌سازد. به هر حال، موش‌های فاقد سلول‌های $T\gamma\delta$ تولید شده توسط حذف ژن γ یا TCRδ، فاقد نقص ایمنی یا دارای نقص ایمنی ضعیفی می‌باشند و فقط به مقدار اندکی استعداد ابتلا آنها به عفونت‌ها توسط برخی باکتری‌های داخل سلولی افزایش می‌یابد. این سلول‌ها ممکن است در بیماری‌های التهابی نیز درگیر باشند. برای مثال، در بیماری التهابی پوستی پسوریازیس، به نظر می‌رسد سلول‌های $T\gamma\delta$ در میان اولین سلول‌های تولید کننده IL-17 در ضایعات، باشند. مشخص نیست که در سایر بیماری‌های التهابی هم همین وضعیت وجود داشته باشد، یا سلول‌های $T\gamma\delta$ چه چیزی را شناسایی می‌کنند یا به چه میزان در گسترش بیماری نقش دارند.

سلول‌های *Natural killer T (NKT)*

جمعیت کوچکی از سلول‌های T، مارکرهایی مانند CD56 را که روی سلول‌های NK نیز یافت می‌شوند، بارز می‌کنند. این سلول‌ها، NKT نامیده می‌شوند. زنجیره‌های TCRα بارز شده توسط یک زیر رده از سلول‌های NKT دارای تنوع محدودی هستند و در انسان این سلول‌ها به واسطه یک زنجیره TCRα دارای یک ناحیه V کد شده توسط قطعه ژنی بازآرایی شده Vα24-Jα18 بدون تنوع اتصالی یا با تنوع اتصالی اندک و در همراهی با یک زنجیره TCRβ که در آن یکی از سه قطعه ژنی Vβ به کار رفته است، مشخص می‌شوند. به دلیل این تنوع محدود، این سلول‌ها همچنین سلول‌های NKT غیرمتغیر (invarient NKT) یا iNKT نامیده می‌شوند. سلول‌های NKT دیگری وجود دارند که دارای پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کاملاً متنوعی هستند. همه TCR های سلول NK T لیپیدهای متصل به مولکول‌های شبه MHC کلاس I به نام مولکول‌های CD1، را شناسایی می‌نمایند. سلول‌های NK T و سایر سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن لیپیدی قادر به تولید سریع سایتوکاین‌هایی همچون IL-4 و IFN-γ پس از فعال‌شدن هستند و این سلول‌ها به سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای جهت تولید آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های لیپیدی کمک می‌کنند. سلول‌های NK T ممکن است پاسخ‌های ایمنی ذاتی محافظتی علیه برخی پاتوژن‌ها همچون مایکوباکتریوم (که دارای دیوارهٔ سلولی غنی از لیپید هستند) را میانجی‌گری کنند و سلولهای NK T غیر متغیر حتی ممکن است پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را عمدتاً از طریق ترشح سایتوکاین‌ها تنظیم می‌کنند. به هر حال نقش این سلول‌ها در ایمنی محافظتی یا بیماری در انسان، مشخص نمی‌باشد.

سلول‌های *Mucosa-Associated Invairnat T (MAIT)*

سلول‌های MAIT زیررده دیگری از سلول‌های T هستند که یک $\alpha\beta$TCR نامتغیر را بارز می‌کنند که در آن از بازآرایی قطعه ژنی Vα7.2-Jα33 استفاده شده است. سلول‌های MAIT متابولیت‌های مسیر سنتز ریبوفلاوین قارچی و باکتریایی را، با حضور یک مولکول شبه MHC کلاس I غیرپلی‌مورف به نام MR1 (MHC class I-related protein 1)، شناسایی می‌کند. اغلب سلول‌های MAIT، $CD8^+$ بوده و می‌توانند توسط عرضه وابسته به MR1

مشتقات ریبوفلاوین میکروبی، و یا مستقیماً توسط سایتوکاین‌هایی از قبیل IL-12 و IL-18، فعال گردند. عملکردهای اجرایی سلول‌های MAIT شامل ترشح سایتوکاین‌های التهابی از جمله IFN-γ و TNF و همچنین سایتوتوکسیسیتی علیه سلول‌های آلوده است. سلول‌های MAIT در خون، دستگاه گوارش، و کبد یافت می‌شوند، و حدود ۵۰٪ سلول‌های T موجود در کبد را شامل می‌شوند. با توجه به فراوانی آنها در کبد، ممکن است در مقابل فلور روده که از سد اپی‌تلیالی روده عبور کرده و وارد خون شده است و از آنجا از طریق گردش خون پورتال به کبد وارد می‌شود، سد دفاعی مهمی را ایجاد کنند.

پس از نتیجه‌گیری بحث در مورد اعمال سلول‌های $CD4^+$ T مجری و برخی جمعیت‌های سلول T که کمتر شایع‌اند، در فصل ۱۱ سلول‌های مجری دودمان $CD8^+$ را که نقش عمده آنها دفاع علیه عفونت‌های ویروسی می‌باشد، مورد بحث قرار خواهیم داد.

خلاصه

- ایمنی وابسته به سلول پاسخ ایمنی آداپتیو تحریک شده توسط میکروب‌ها درون سلول‌های میزبان می‌باشد. این نوع پاسخ توسط لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود و می‌توان آن را به وسیلهٔ سلول‌های T از افراد ایمن به اشخاص غیرایمن منتقل کرد ولی با آنتی‌بادی‌ها قابل انتقال نمی‌باشد.
- لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ بکر می‌توانند به انواع مختلف سلول‌های T مجری تخصص یافته تمایز پیدا کنند. این سلول‌ها شامل اینترفرون - γ (IFN-γ) ترشح کرده و دفاع علیه میکروب‌های داخل سلولی را میانجی‌گری می‌کنند، سلول‌های Th2 که اینترلوکین- ۴ (IL-4) و IL-5 ترشح کرده و در خدمت واکنش‌های ایمنی علیه کرم‌ها با واسطه IgE و ائوزینوفیل/ ماست‌سل می‌باشند و سلول‌های Th17 که التهاب را تحریک و دفاع علیه قارچ‌ها و باکتری‌های خارج سلولی را میانجی‌گری می‌کنند، هستند.
- تمایز سلول‌های $CD4^+$ T بکر به زیر رده‌های سلول‌های T یاریگر توسط سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، خود سلول‌های T و یا سایر سلول‌ها القاء می‌شود. برنامه تمایز توسط فاکتورهای نسخه‌برداری کنترل می‌شود که بروز ژن سایتوکاین در سلول‌های T و تغییرات اپی‌ژنتیکی در لوکوس‌های ژنی سایتوکاین را که همراه با تعهد پایدار به یک زیر رده خاص می‌باشد، تحریک می‌کند. هر زیر رده، سایتوکاین‌هایی تولید می‌کند که تکامل خود را افزایش داده و تکامل سایر زیر رده‌ها را مهار می‌نماید، در نتیجه منجر به قطبی شدن افزاینده پاسخ می‌شود.
- سلول‌های Th1 آنتی‌ژن‌هایی از میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند که توسط فاگوسیت‌ها بلعیده شده‌اند و فاگوسیت‌ها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌کنند. فعال‌سازی ماکروفاژها توسط سلول‌های Th1 توسط IFN-γ و واکنش‌های متقابل CD40L-CD40 میانجی‌گری می‌شود. ماکروفاژهای فعال میکروب‌های فاگوسیت شده و بلعیده شده به درون فاگولیزوزوم‌ها را از طریق اعمال واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن و آنزیم‌ها از بین می‌برند (این مسیر فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ نامیده می‌شود). ماکروفاژهای فعال همچنین التهاب را تحریک می‌نمایند و می‌توانند باعث آسیب بافتی شوند.
- سلول‌های Th2 آنتی‌ژن‌های تولیدشده توسط کرم‌ها و سایر میکروب‌ها و همچنین آنتی‌ژن‌های محیطی همراه با آلرژی‌ها را شناسایی می‌کنند. IL-4 تغییر کلاس ایزوتیپی سلول B و تولید IgE را تسهیل می‌کند که ممکن است سبب تخلیه گرانولی ماست‌سل‌ها و التهاب گردد. IL-5 ترشح شده توسط سلول‌های Th2 فعال شده، مستقیماً ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند تا محتویات گرانولی خود را آزاد کنند که به کرم‌ها آسیب می‌رسانند اما ممکن است به بافت‌های میزبان نیز صدمه وارد سازند. IL-4 و IL-13 با یکدیگر محافظت را در سدهای اپی‌تلیال فراهم می‌نمایند و یک شکل فرعی (آلترناتیو) فعال‌شدن ماکروفاژ را القاء می‌کنند و ماکروفاژهایی تولید می‌کنند که التهاب را کنترل کرده و ترمیم بافتی و فیبروز را میانجی‌گری می‌نمایند.
- سلول‌های Th17 پاسخ‌های التهابی غنی از نوتروفیل را تحریک می‌کنند که باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها را

حذف می‌نمایند، و یکپارچگی اپی‌تلیال را حفظ می‌کنند. سلول‌های Th17 همچنین در ایجاد آسیب بافتی در بیماری‌های خودایمنی اهمیت دارند.

- سلول‌های Tγδ و سلول‌های T کشنده طبیعی و سلول‌های T نامتغیر وابسته به مخاط سلول‌های T می‌باشند که پذیرنده‌های آنتی‌ژن با تنوع محدود را بارز می‌کنند و انواع وسیعی از آنتی‌ژن‌ها را بدون نیاز به عرضه وابسته به کمپلکس سازگاری نسجی اصلی، شناسایی می‌نمایند. این سلول‌ها سایتوکاین‌هایی تولید کرده و می‌توانند در دفاع میزبان و بیماری‌های التهابی، شرکت کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Differentiation of $CD4^+$ T Cells Into Subsets of Effector Cells: Th1, Th2, and Th17

Baumjohann D, Ansel KM. MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:666–678.

*Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003;421:744–748. *(The discovery of IL-23-dependent Th17 cells as the pathogenic cell population in a mouse model of multiple sclerosis.)*

*Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*. 2006;126:1121–1133. *(The discovery of RORγt as the master transcription factor of Th17 cells.)*

Kanno Y, Vahedi G, Hirahara K, et al. Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:707–731.

Mazzoni A, Maggi L, Liotta F, et al. Biological and clinical significance of T helper 17 cell plasticity. *Immunology*. 2019;158:287–295.

McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50:892–906.

*Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1986;136:2348–2357. *(The discovery of Th1 and Th2 populations of $CD4^+$ T cells that could be distinguished by profiles of cytokine production.)*

Murphy KM, Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nat Immunol*. 2010;11:674–680.

Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, et al. Th2 cells in health and disease. *Annu Rev Immunol*. 2017:53–84.

Patel DD, Kuchroo VK. Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions. *Immunity*. 2015;43:1040–1051.

Pritchard GH, Kedl RM, Hunter CA. The evolving role of T-bet in resistance to infection. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:398–410.

Pulendran B, Artis D. New paradigms in type 2 immunity. *Science*. 2012;337:431–435.

Sallusto F. Heterogeneity of human CD4(+) T cells against microbes. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:317–334.

Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Curr Opin Immunol*. 2015:130–136. 201534.

Schorer M, Kuchroo VK, Joller N. Role of Co-stimulatory molecules in T helper cell differentiation. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1189:153–177.

Stockinger B, Omenetti S. The dichotomous nature of T helper 17 cells. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:535–544.

Sungnak W, Wang C, Kuchroo VK. Multilayer regulation of CD4 T cell subset differentiation in the era of single cell genomics. *Adv Immunol*. 2019;141:1–31.

*Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*. 2000;100:655–669. *(The discovery of T-bet as the master transcription factor for the Th1 subset.)*

Tubo NJ, Jenkins MK. TCR signal quantity and quality in $CD4^+$ T cell differentiation. *Trends Immunol*. 2014;35:591–596.

Walker JA, McKenzie ANJ. TH2 cell development and function. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:121–133.

Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:271–282.

*Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell*. 1997;89:587–596. *(The discovery of GATA-3 as the master transcription factor for the Th2 subset.)*

Cell-Mediated Immunity: Activation of Macrophages

Ivashkiv LB. IFNgamma: signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:545–558.

*Mackaness GB. Cellular resistance to infection. *J Exp Med*. 1962;116:381–406. *(The demonstration of cell-mediated immunity against an intracellular bacterium and the roles of T lymphocytes and macrophages.)*

Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012;122:787–795.

Van Dyken SJ, Locksley RM. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:317–343.

Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013;496:445–455.

Other T Cell Populations

Godfrey DI, Uldrich AP, McCluskey J, et al. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol*. 2015;16:1114–1123.

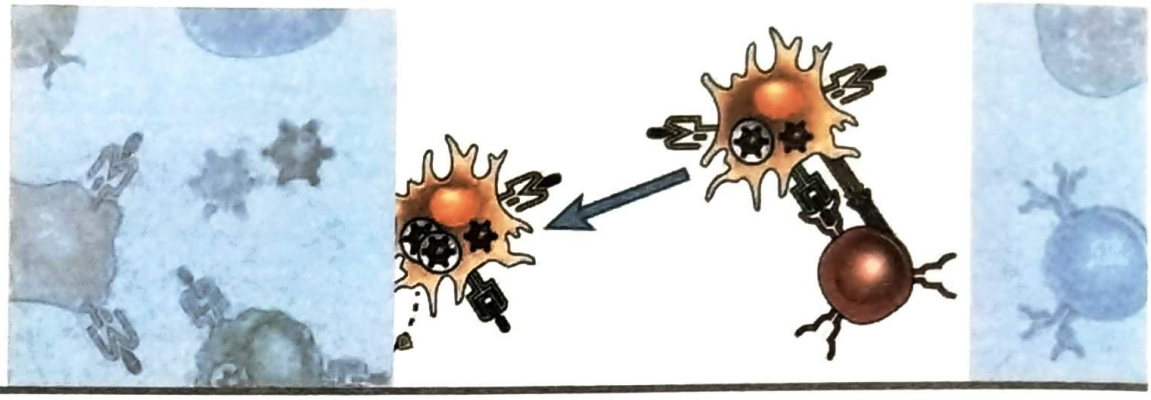
Mori L, Lepore M, De Libero G. The immunology of CD1- and MR1-restricted T cells. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:479–510.

Nielsen MM, Witherden DA, Havran WL. γδ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:733–745.

Provine NM, Klenerman P. MAIT cells in health and disease. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:203–228.

Vantourout P, Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of γδ T cells to immunology. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:88–100.

فصل
۱۱



تمایز و عملکرد سلول‌های T مجری $CD8^+$

تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک ۳۷۵
طبیعت آنتی‌ژن و سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن در فعال‌سازی لنفوسیت‌های $T\ CD8^+$ ۳۷۵
نقش تحریک کمکی و سلول‌های T یاریگر ۳۷۶
نقش سایتوکاین‌ها و فاکتورهای نسخه‌برداری ۳۷۷
مهار پاسخ‌های سلول $T\ CD8^+$: فرسودگی سلول T ۳۷۸
اعمال اجرایی لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ ۳۷۹
مکانیسم‌های سایتوتوکسیسیتی با واسطه CTL ۳۷۹
سلول‌های $T\ CD8^+$ خاطره ۳۸۳
تولید سایتوکاین توسط سلول‌های $T\ CD8^+$ مجری ۳۸۴
نقش سلول‌های $CD8^+$ CTL در دفاع میزبان ۳۸۴
خلاصه ۳۸۵

ویروس‌ها به نحوی تکامل یافته‌اند که از مولکول‌های سطح سلولی مختلفی برای ورود به سلول‌های میزبان استفاده می‌کنند و از دستگاه‌های ژنتیکی و سنتز پروتئین سلول میزبان در راستای تکثیر و انتشار از یک سلول به سلول دیگر بهره می‌برند. ویروس‌ها قادرند انواع مختلف سلول‌ها را آلوده کنند و در آنها تکثیر یابند. اگر سلول‌های آلوده توانایی تخریب پاتوژن‌ها را نداشته باشند، یکی از راه‌های ریشه کنی عفونت، از بین بردن سلول آلوده است. ویروس‌ها میکروب‌های درون سلولی اجباری هستند؛ بنابراین، کشتن سلول‌های آلوده توانایی ویروس جهت بقا درون میزبان را مختل می‌نماید. در سیستم ایمنی آداپتیو، این عملکرد کشتن سلول‌های حاوی ویروس، توسط **لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLها)**، که سلول‌های مجری دودمان $CD8^+$ می‌باشند، میانجی‌گری می‌شود (شکل B۱-۱۰ را ببینید). مکانیسم مشابهی برای از بین بردن فاگوسیت‌هایی که حاوی باکتری‌های بلع شده‌ای هستند که از فاگوزوم‌ها به سیتوزول فرار کرده و دیگر حساس به فعالیت کشندگی فاگوسیت‌ها نیستند، استفاده می‌شود. در واکنش‌های ایمنی ذاتی، فعالیت مشابه کشتن سلول‌های آلوده، به واسطه سلول‌های کشنده طبیعی (NK) انجام می‌گیرد (فصل ۴ را ببینید).

علاوه بر نقش CTLها در دفاع علیه میکروب‌ها، دیگر عملکرد مهم سلول‌های $CD8^+$ CTL، ریشه کن کردن تومور است. همچنین سلول‌های CTL در رد حاد آلوگرافت اعضاء نقش حیاتی ایفا می‌کنند.

CTLها نه تنها سلول‌های آلوده و توموری را از بین می‌برند، بلکه سایتوکاین اینترفرون- γ (IFN-γ) نیز تولید

می‌کنند که ماکروفاژها را جهت تخریب میکروب‌های بلع شده فعال می‌کند و دفاع ایمنی در مقابل بسیاری از سرطان را تقویت می‌کند. این فعالیت سلول‌های $T\ CD8^+$، مکمل تولید این سایتوکاین توسط سلول‌های Th1 می‌باشد (فصل ۱۰ را ببینید). تمرکز این فصل بیشتر به روی عملکرد سایتوتوکسیک تخصصی سلول‌های $T\ CD8^+$ است.

در فصل ۶ ماهیت آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول‌های $T\ CD8^+$ شناسایی می‌گردند مورد بحث قرار گرفت. سلول‌های $T\ CD8^+$ پپتیدهای عرضه شده توسط مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) کلاس I را شناسایی می‌کنند، و از این نظر محدود به MHC کلاس I نامیده می‌شوند. اولین مراحل فعال شدن سلول‌های T در فصل ۹ بررسی شدند. در آن فصل برخی از خصوصیات پاسخ‌های سلول‌های $CD8^+$ از جمله گسترش کلونال قابل توجه این سلول‌ها، به دنبال فعال شدن به وسیله آنتی‌ژن و سایر سیگنال‌ها ذکر گردیدند. در این فصل، شرح داده خواهد شد که چگونه سلول‌های $CD8^+$ بکر، که فاقد توانایی کشتن می‌باشند، به CTLهای عملکردی تمایز می‌یابند و چگونه آنها سایر سلول‌ها را می‌کشند، سپس نقش CTLها در دفاع میزبان مورد بحث قرار خواهد گرفت.

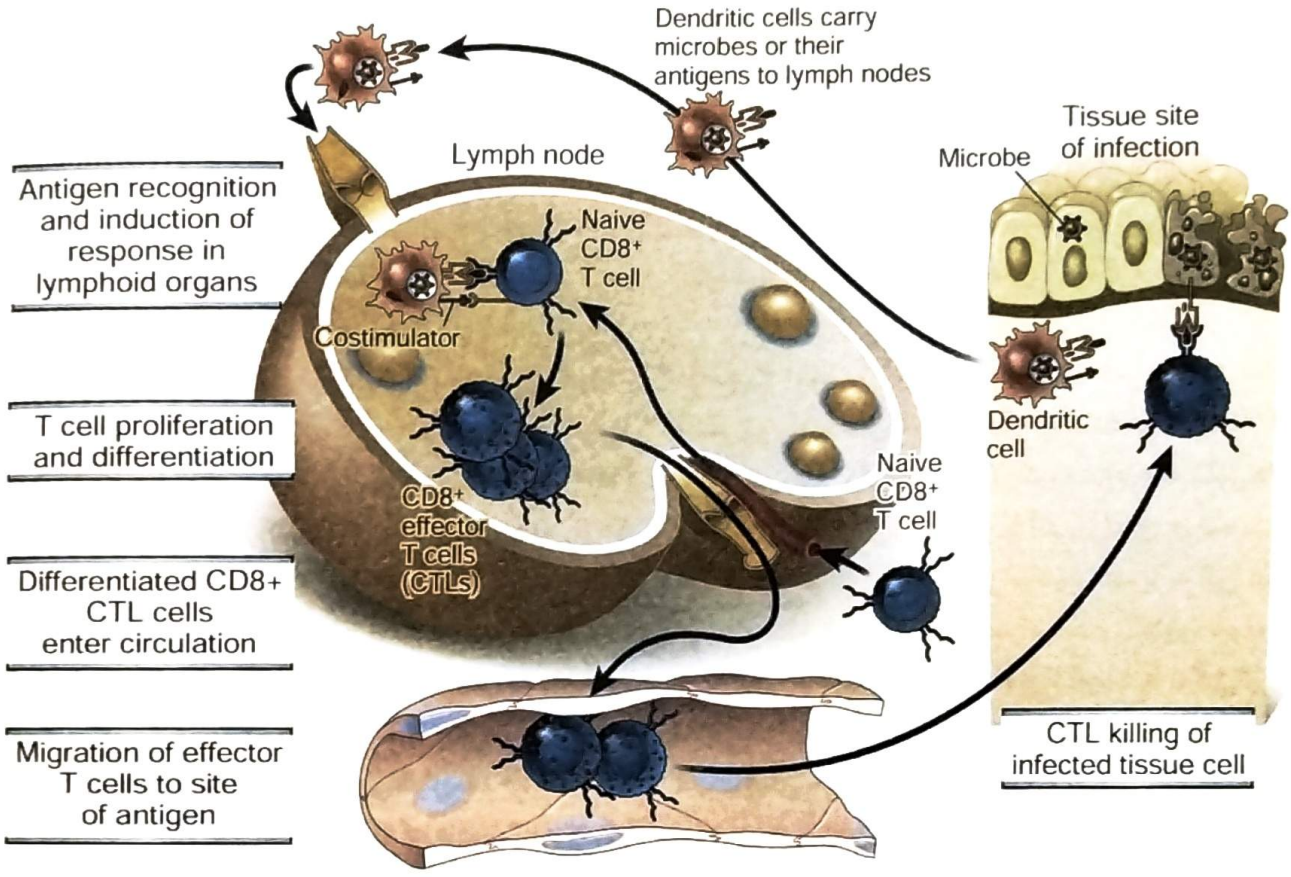
تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک

تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ به CTLهای مجری شامل به دست آوردن امکانات لازم برای کشتن سلول‌های آلوده یا توموری می‌باشد. سلولی که به واسطه CTLها کشته می‌شود عمدتاً سلول هدف خوانده می‌شود. سلول‌های $CD8^+$ بکر آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند اما ناتوان از کشتن سلول‌های هدف هستند و برای تولید یک مخزن وسیع کافی از CTLهای عملکردی جهت تخریب منبع عفونت، نیازمند تکثیر و تمایز می‌باشند. درون سیتوپلاسم CTLهای تمایز یافته لیزوزوم‌های تغییر یافته بسیار زیادی (به نام گرانول) وجود دارد که حاوی پروتئین‌هایی از قبیل پرفورین و گرانزیم‌ها هستند که عملکردشان کشتن سایر سلول‌ها، می‌باشد (بعداً شرح داده می‌شود).

فعال‌شدن سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر نیازمند شناسایی آنتی‌ژن و سیگنال‌های ثانویه است، و پیشرفت مراحل شبیه پاسخ‌های سلول $T\ CD4^+$ می‌باشد (شکل ۱-۱۱). با این وجود، فعال‌سازی سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر دو ویژگی منحصر به فرد دارد: این فعال‌سازی اغلب وابسته به مسیر پردازش متقاطع عرضه آنتی‌ژن در یک زیر رده تخصص یافته سلول‌های دندریتیک (DCها) بوده و همچنین ممکن است نیازمند دریافت کمک از سلول‌های $T\ CD4^+$ باشد.

طبیعت آنتی‌ژن و سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن در فعال‌سازی لنفوسیت‌های $T\ CD8^+$

فعال‌شدن سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر، مشابه همه سلول‌های $T\ CD4^+$ بکر، به بهترین نحو با آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط DCها آغاز می‌گردد. این موضوع عمدتاً به این علت است که سلول‌های T و B بکر به اندام‌های لنفاوی ثانویه (و نه به جایگاه‌های غیرلنفاوی عفونت، آسیب یا شکل‌گیری تومور) لانه‌گزینی می‌کنند و DCهای ساکن بافت آنتی‌ژن‌های میکروبی (یا توموری) را در بافت‌های لنفاوی برداشت می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به اندام‌های لنفاوی ثانویه، که سلول‌های T بکر در آن در گردش هستند، منتقل می‌کنند. آنتی‌ژن‌هایی که به سلول‌های $T\ CD8^+$ عرضه می‌شوند باید در سیتوزول سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) مستقر باشند، به این علت که فقط پروتئین‌های سیتوزولی توسط پروتئازوم‌ها به پپتیدها پردازش می‌شوند و جهت عرضه توسط مولکول‌های MHC کلاس I، به شبکه اندوپلاسمی تحویل داده می‌شوند (فصل ۶ را ببینید). با این حال، ویروس‌ها انواع خاصی از سلول‌ها را آلوده می‌کنند و تومورها از انواع مختلف سلول‌ها به وجود می‌آیند، و درهر دو مورد سلول‌های تولیدکننده آنتی‌ژن ویروسی یا توموری معمولاً DCها نیستند. DCهای تخصصی (به ویژه زیرگروه DC1 کلاسیک [cDC1]) سلول‌های آلوده، سلول‌های توموری، یا پروتین‌های تولید شده در این سلول‌ها را بلعیده، آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به سیتوزول انتقال داده، و این آنتی‌ژن‌ها را پردازش می‌کنند تا جهت شناسایی توسط سلول‌های $T\ CD8^+$، وارد مسیر عرضه آنتی‌ژن MHC کلاس I شوند. این فرآیند عرضه متقاطع (cross-presentation)، اولین گام ضروری در فعال‌سازی سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر است.

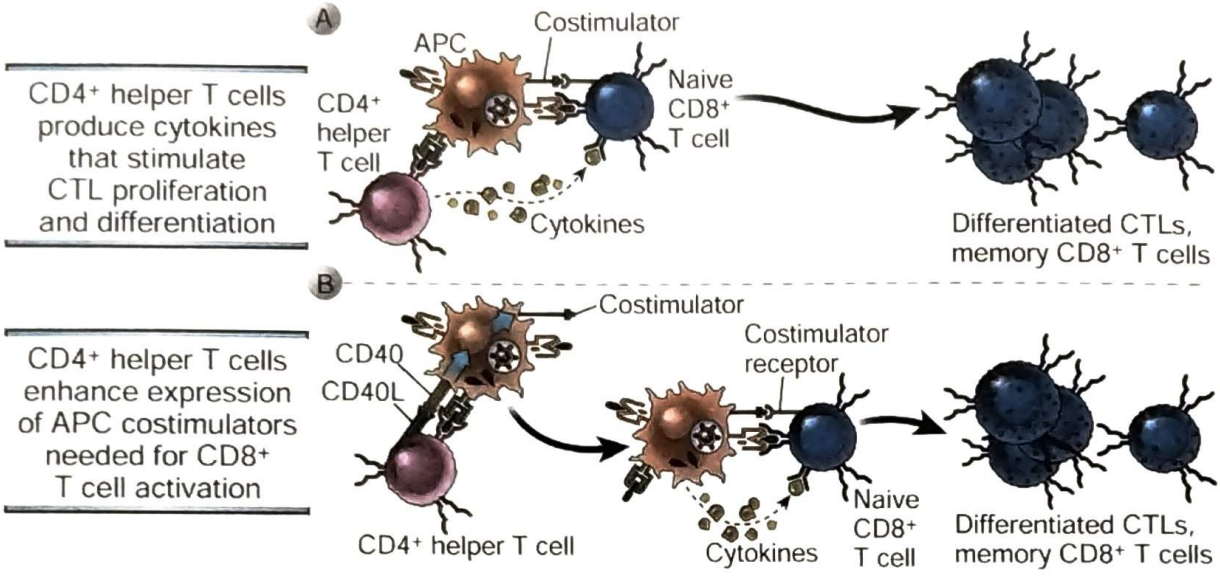


شکل ۱-۱۱. فازهای القایی و اجرایی پاسخ‌های سلول $T\ CD8^+$. سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول‌های دندریتیک در اعضای لنفاوی، ثانویه عرضه شده باشند را شناسایی کرده و برای تکثیر و تمایز به سمت سلول‌های مجری (لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک [CTLها]) و سلول‌های خاطره تحریک می‌شوند. CTLها به بافت‌های محل‌های عفونت، رشد تومور، یا رد پیوند مهاجرت می‌کنند، جایی که آنتی‌ژن را شناسایی کرده و با کشتن سلول‌هایی که آنتی‌ژن در آنها تولید می‌شود، پاسخ می‌دهند.

نقش تحریک کمکی و سلول‌های T یاریگر

فعال‌شدن سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر، مشابه سلول‌های $CD4^+$، علاوه بر آنتی‌ژن نیاز به محرک‌ها دارد. در عفونت‌های ویروسی که در آن ویروس پاسخ‌های ایمنی ذاتی شدیدی ایجاد می‌کند، APCها کمک محرک‌هایی مانند مولکول‌های B7 را بیان می‌کنند، که CD28 را بر روی سلول‌های T بکر درگیر می‌کند و سیگنال‌های دوم لازم را فراهم می‌سازد (فصل ۹ را ببینید). با این حال، در بسیاری از عفونت‌های ویروسی، مانند عفونت‌های ویروس‌های نهفته، و در بسیاری از تومورها و پیوندهای اعضا، پاسخ‌های ایمنی ذاتی نسبتاً ضعیف است زیرا این ویروس‌ها، تومورها و بافت‌های پیوند شده میزان کمی از مولکول‌هایی که باعث فعال‌شدن پذیرنده‌های ایمنی ذاتی می‌شوند را تولید می‌کنند و یا این که تولید نمی‌کنند. در این شرایط، ممکن است سیگنال‌های ثانویه توسط سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ فراهم شود.

سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ فعال‌شدن سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر را با مکانیسم‌های متعددی پیش می‌برند (شکل ۲-۱۱). سلول‌های T یاریگر می‌توانند سایتوکاین‌هایی ترشح کنند که تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ را تحریک نمایند. طبیعت این سایتوکاین‌ها در قسمت بعدی شرح داده می‌شود. سلول‌های T یاریگر فعال شده، لیگاند CD40 (CD40L) را بارز می‌کنند که به CD40 روی سطح DCهای حامل آنتی‌ژن متصل می‌شود. این واکنش متقابل APCها را فعال می‌کند تا برای تحریک تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ مؤثرتر باشند، که تا حدودی با افزایش بروز کمک



شکل ۲-۱۱. نقش سلول‌های T یاریگر در تمایز لنفوسیت‌های $T\ CD8^+$. سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، تکامل لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLها) $CD8^+$ و سلول‌های خاطره را با ترشح سایتوکاین‌هایی که به طور مستقیم بر سلول‌های $CD8^+$ اثر می‌کنند، **(A)** و یا به وسیله فعال کردن سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) در جهت کاراتر شدن در تحریک تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$، به عنوان مثال، با افزایش بروز کمک محرک‌ها بر روی سلول‌های APC افزایش می‌دهند **(B)**. CD40L، لیگاند CD40.

محرک‌ها اتفاق می‌افتد. این روند مجوز گرفتن (licensing) APCها نامیده می‌شود.

اهمیت متغیر سلول‌های $T\ CD4^+$ در تکامل پاسخ‌های CTL با مطالعاتی در موش‌های فاقد سلول‌های $T\ CD4^+$، نشان داده شده است. در این موش‌ها، برخی عفونت‌های ویروسی نمی‌توانند پاسخ CTL مؤثر یا سلول‌های خاطره‌ای $CD8^+$ ایجاد نمایند و در نتیجه ریشه‌کن نمی‌شوند. در حالی که سایر ویروس‌ها پاسخ‌های CTL مؤثری ایجاد می‌کنند. نبود عملکرد کمکی سلول‌های $T\ CD4^+$، دلیلی برای نقایص مشاهده شده در تولید CTL در افراد آلوده به ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) است که فقط سلول‌های $T\ CD4^+$ را آلوده و حذف می‌کند.

همان‌طور که در ادامه بحث خواهیم کرد، به محض تولید سلول‌های مجری (CTLهای تمایز یافته با امکانات لازم برای کشتن دیگر سلول‌ها)، آنها می‌توانند بدن نیاز به تحریک کمکی فعال شوند و هر سلولی را که یک پروتئین آنتی‌ژنیک در سیتوزول بیان می‌کند و پپتید مربوطه به آن را بر سطح مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌کند، از بین ببرد.

نقش سایتوکاین‌ها و فاکتورهای نسخه‌برداری

سایتوکاین‌های متعددی در تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ و حفظ سلول‌های مجری و خاطره این دودمان شرکت می‌کنند.

- اینترلوکین - ۲ (IL-2) تولید شده توسط خود سلول‌های $T\ CD8^+$ و یا سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، تکثیر سلول‌های $T\ CD8^+$ و تمایز آنها را به سلول‌های CTL و خاطره افزایش می‌دهد. سلول‌های $CD8^+$ زنجیره‌های β و γ از پذیرنده IL-2 را بارز کرده و ممکن است مقدار زیادی زنجیره α را به صورت گذرا، پس از فعال شدن بارز کنند (فصل ۹ را ببینید).
- IL-12 و اینترفرون‌های (IFNs) نوع I هر دو به عنوان محرک تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر به CTLهای مجری، مشخص شده‌اند. این سایتوکاین‌ها می‌توانند توسط جمعیت‌های مختلف DC در حین پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌های ویروسی و نیز برخی عفونت‌های باکتریایی تولید شوند. به خاطر بیاورید که همین سایتوکاین‌ها در تمایز سلول‌های $T\ CD4^+$ به سلول‌های Th1 شرکت می‌کنند. این سایتوکاین‌ها

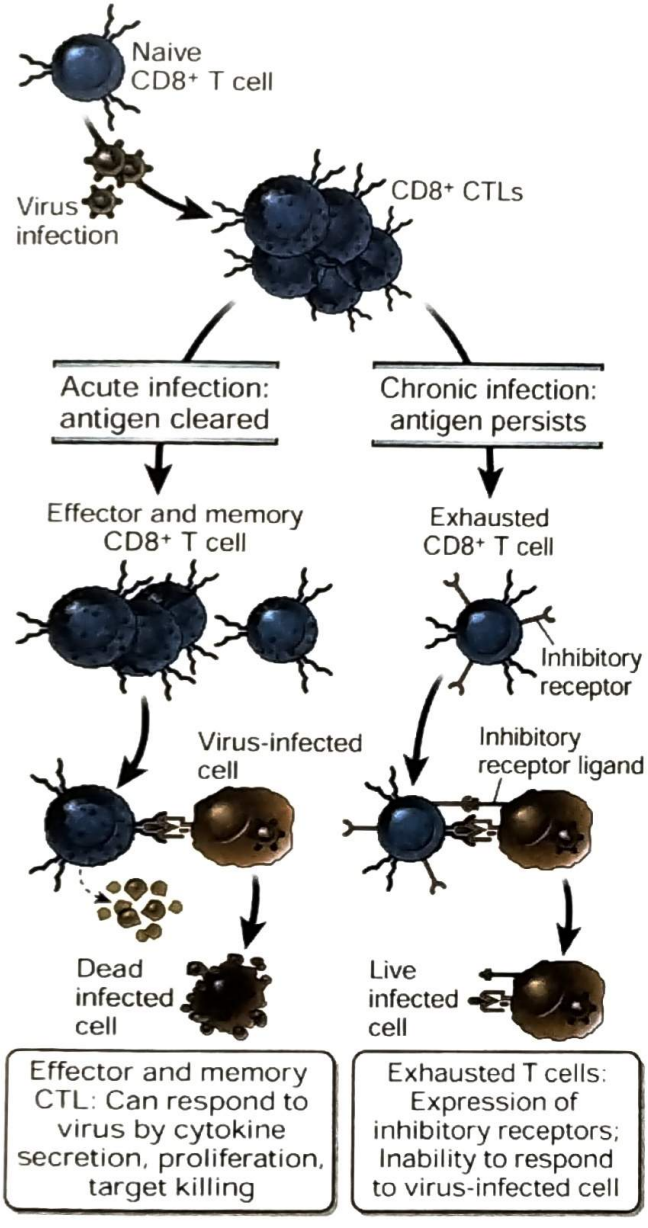
تکامل این دو جمعیت اجرایی را از طریق تحریک بیان فاکتورهای نسخه‌برداری مربوط T-BET (برای هر دو، Th1 و CTLs) و ائومزودرمین (برای CTLها)، پیش می‌برند.

- IL-15 برای بقای سلول‌های T خاطره $CD8^+$ مهم می‌باشد که می‌تواند به وسیله انواع متعددی از سلول‌ها نظیر DCها تولید شود. موش‌های فاقد IL-15، فقدان بارز سلول‌های $T\ CD8^+$ خاطره را نشان می‌دهند.
- T-BET (که در **فصل ۱۰** در مورد ارتباط آن با تمایز Th1 بحث کردیم)، ائومزودرمین، که از نظر ساختاری در ارتباط با T-BET است، و BLIMP-1، سه فاکتور نسخه‌برداری هستند که برای برنامه بروز ژنی که طی تمایز CTL اتفاق می‌افتد، مورد نیاز هستند. بیان بهینه این فاکتورهای نسخه‌برداری به IL-2، IL-12، اینترفرون‌های تیپ I و مسیرهای انتقال سیگنال JAK-STAT فعال شده وابسته است. سایتوکاین‌ها با یکدیگر همکاری می‌کنند تا برنامه نسخه‌برداری مربوط به تمایز CTL را پیش برند. برای مثال، STAT5 القا شده به وسیله IL-2 به همراه STAT4 القا شده به وسیله IL-12، برای بیان بالای T-BET و BLIMP-1 مورد نیاز است که باعث تحریک بروز پرفورین، گرانزیم‌ها و برخی سایتوکاین‌ها به ویژه IFN-γ می‌شوند.

مهار پاسخ‌های سلول $T\ CD8^+$: فرسودگی سلول T

در برخی عفونت‌های ویروسی مزمن و سرطان‌ها، پاسخ‌های سلول‌های CTL مجری شکل می‌گیرد اما تدریجاً خاموش می‌گردد، این پدیده فرسودگی (exhaustion) نامیده می‌شود (شکل ۳-۱۱). واژه فرسودگی به جهت رساندن این مفهوم استفاده می‌شود که پاسخ اجرایی شروع شده اما خاموش می‌شود (برخلاف پدیده تحمل (tolerance)، که لنفوسیت‌ها نمی‌توانند به سلول‌های مجری تکامل یابند). پدیده فرسودگی اولین بار در یک عفونت ویروسی مزمن در موش و در تداوم طولانی مدت ویروس شرح داده شد.

پاسخ‌های ایمنی قوی و مداوم به عفونت‌های مزمن، به همان نسبت خطر ایجاد آسیب بافتی قابل توجهی دارد.



شکل ۳-۱۱. فرسودگی سلول T. در عفونت‌های حاد، سلول‌های $T\ CD8^+$ به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLها) تمایز پیدا می‌کنند تا سلول‌های آلوده را حذف کنند. در شرایطی که مواجهه با آنتی‌ژن به طور پایدار یا مزمن اتفاق بیفتد، پاسخ سلول‌های $T\ CD8^+$ به واسطه بروز و درگیر شدن PD-1 (programmed cell death protein-1) و سایر پذیرنده‌های مهاری، سرکوب می‌گردد.

فرسودگی سلول T ممکن است به عنوان یک مکانیسم جهت محدود کردن ایمونوپاتولوژی مرتبط با عفونت مزمن، تکامل یافته باشد. مکانیسم مشابهی احتمالاً پاسخ میزبان به هر محرک آنتی‌ژنی مزمن یا مداوم را تنظیم کاهشی می‌نماید. تحریک مکرر منجر به نقایص عملکردی بیشماری از جمله

کاهش ظرفیت تکثیر، تولید کاهش یافته IFN-γ، و فعالیت سایتوتوکسیک ضعیف در سلول‌های T می‌شود، بنابراین این سلول‌های $CD8^+$ قادر به پاکسازی عفونت‌ها و تومورها نیستند. این نقایص ناشی از توقف در تمایز سلول T است که وابسته به بروز افزایش یافته پذیرنده‌های مهاری متعدد در سلول‌های T می‌باشد که به صورت مکرر تحریک شده‌اند. این پذیرنده‌های مهاری شامل PD-1 (Programmed cell death protein-1) (فصل ۹ را ببینید) و همچنین CTLA-4، TIM-3، LAG-3 و موارد دیگر می‌باشد. نقش مهم PD-1 به عنوان میانجی فرسودگی، به وسیله برگشت فنوتیپ فرسوده با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال anti-PD-1، نشان داده می‌شود. مطالعات روی موش‌ها نشان می‌دهد که شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های $CD8^+$ T خاطره در کنار انتقال سیگنال همزمان PD-1، سلول را به سمت یک فنوتیپ دائماً غیرفعال (exhausted) سوق می‌دهد و بلوکه کردن PD-1 با اجازه فعال‌سازی سلول‌های خاطره به سمت سلول‌های مجری عملکردی (non-exhausted)، پاسخ‌های مؤثر را القا می‌کند. فرسودگی سلول T ممکن است در مزمن شدن بعضی عفونت‌های ویروسی در انسان از جمله HIV و ویروس هپاتیت C (HCV) و توانایی برخی تومورها در فرار از پاسخ ایمنی مشارکت کند (فصل ۱۸ را ببینید).

اعمال اجرایی لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$

CTLهای $CD8^+$، میکروب‌های درون سلولی را عمدتاً به وسیله کشتن سلول آلوده، از بین می‌برند. (شکل ۱B-۱۰ را ببینید). سلول‌های $CD8^+$ T همچنین با ترشح IFN-γ، در فعال‌سازی کلاسیک ماکروفاژ و در واکنش‌های ازدیاد حساسیت شرکت می‌کنند (فصل ۱۰ را ببینید). در اینجا ما مکانیسم‌هایی را که CTLهای تمایز یافته، سلول‌های حاوی میکروب‌ها را از بین می‌برند، شرح خواهیم داد. CTLها از مکانیسم‌های مشابهی جهت از بین بردن تومورها استفاده می‌کنند (**فصل ۱۸** را ببینید).

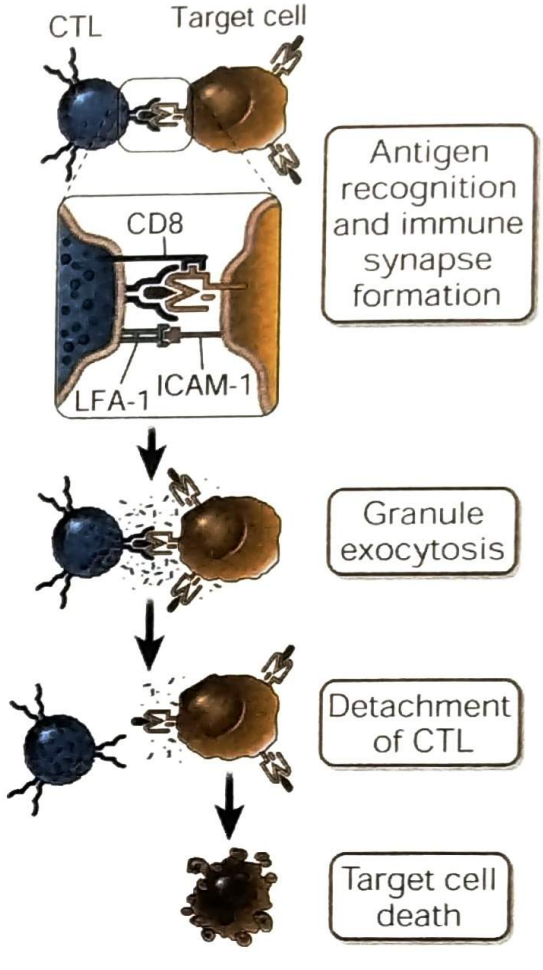
مکانیسم‌های سایتوتوکسیسیتی با واسطه CTL

کشتن سلولی توسط CTLها، از طریق شناسایی اختصاصی سلول‌های هدف و رساندن پروتئین‌های القاءکننده مرگ سلولی به سلول‌های هدف انجام می‌شود. CTLها، اهدافی را از بین می‌برند که آنتی‌ژن پپتیدی همراه با MHC کلاس I، عرضه شده توسط آنها مشابه با آنتی‌ژنی است که نخستین بار منجر به تکثیر و تمایز سلول‌های T بکر $CD8^+$ به CTLهای عملکردی شده است. کشتن توسط CTL بسیار اختصاصی برای آنتی‌ژن است و سلول‌های غیرآلوده مجاور را که بارزکنندهٔ آن آنتی‌ژن پپتید-MHC نمی‌باشند، از بین نمی‌برد. اختصاصی بودن کشتن به علت ناحیه تماس نزدیکی است که بین CTL و سلول هدف بارز کننده آنتی‌ژن شکل می‌گیرد و به عنوان یک **سیناپس ایمنی** (Immune synapse) شناخته می‌شود (فصل ۷ را ببینید). مولکول‌هایی که در واقع مسئول مرگ هستند به داخل این سیناپس ترشح می‌شوند و به سمت دیگر سلول‌های مجاور منتشر نمی‌شوند. سلول‌های هدف توسط آپوپتوز که مسیری جهت مرگ سلول بدون القا کردن التهاب مخرب است، از بین می‌روند (برخلاف نکروز، که التهاب را القا می‌کند). بنابراین طی کشتن با واسطه CTL، آسیب جانبی به بافت‌های مجاور طبیعی وجود ندارد.

فرآیند کشتن سلول‌های هدف توسط CTLها شامل شناسایی آنتی‌ژن، فعال‌شدن CTLها، واردنمودن «ضربهٔ مرگ» (lethal hit) جهت کشتن سلول‌های هدف و رهایی CTLها می‌باشد (شکل ۴-۱۱). هر یک از این مراحل توسط تعاملات مولکولی اختصاصی تنظیم می‌شوند.

شناسایی آنتی‌ژن و فعال‌شدن CTLها

CTL با استفاده از پذیرندهٔ آنتی‌ژنی خود، کمک پذیرنده CD8 و مولکول‌های چسبان به سلول هدف متصل می‌شود و با آن واکنش می‌دهد. برای این که سلول‌های هدف بتوانند به طور مؤثری توسط CTLها مورد شناسایی قرار گیرند، باید مولکول‌های MHC کلاس I نمایش دهنده یک پپتید را بارز نمایند. این مولکول MHC متصل به پپتید به عنوان لیگاندی برای پذیرنده سلول T (TCR) بکار رفته و همچنین این مولکول MHC لیگاندی برای CD8 است. انتقال سیگنال توسط TCR باعث پیشبرد تشکیل سیناپس ایمنی تخصصی با یک ناحیه مرکزی، شامل TCRها و سایر مولکول‌های سیگنالینگ و یک حلقه بیرونی از اینتگرین‌ها،



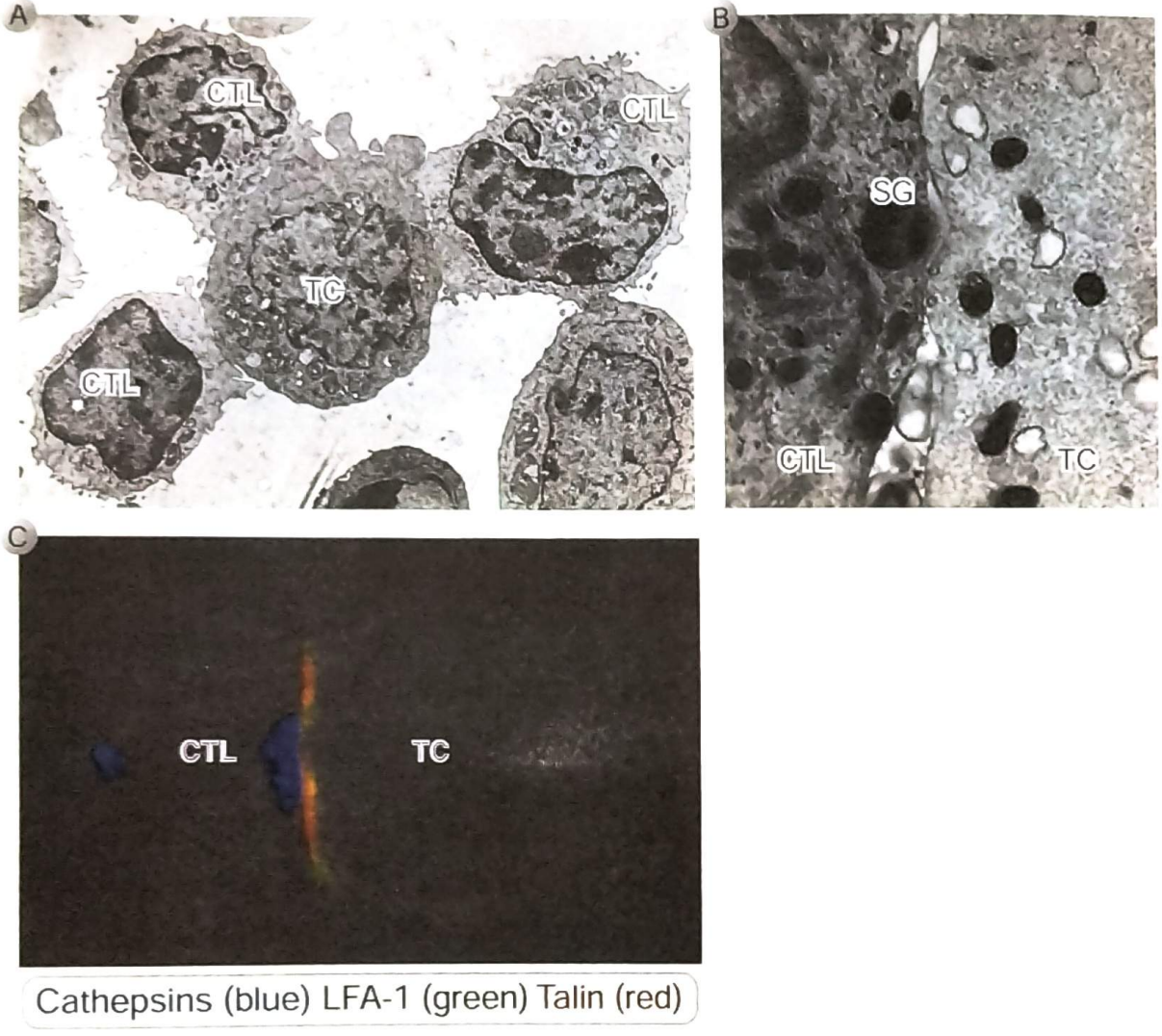
شکل ۴-۱۱. مراحل لیز سلول‌های هدف توسط لنفوسیت T سایتوتوکسیک. یک لنفوسیت T سایتوتوکسیک (CTL)، سلول هدف بارزکننده آنتی‌ژن را شناسایی کرده و فعال می‌شود. فعال‌شدن منجر به آزادشدن محتویات گرانولی از CTL به سمت سلول هدف از طریق ناحیه تماس (سیناپس ایمونولوژیک) می‌شود. محتویات گرانولی ضربه مرگ را به سلول هدف وارد می‌نماید. CTL ممکن است جدا شود و سلول‌های هدف دیگری را از بین ببرد. تشکیل کنژوگه بین یک CTL و سلول هدف و همچنین فعال‌شدن CTL نیازمند واکنش متقابل بین مولکول‌های کمکی روی CTL (CD8 و LFA-1 [leukoyte function-associated antigen 1]) و لیگاندهای اختصاصی آنها روی سلول هدف (به ترتیب MHC کلاس I و ICAM-1 [intercellular adhesion molecule 1]) می‌باشد (در شکل نشان داده نشده است).

به ویژه LFA-1 (leukocyte function associated antigen 1) بر روی CTL در اتصال به لیگاند خود ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule 1)، بر روی سلول هدف می‌شود (شکل ۵-۱۱). یک فضای بسته درون حلقه بین غشا دو سلول شکل می‌گیرد. نواحی مجزایی از غشای CTL توسط میکروسکوپ ایمونوفلورسانس درون حلقه قابل مشاهده هستند؛ این نواحی مجزا شامل یک قطعه سیگنال‌رسان (signaling patch)، که خود شامل TCR، CD8 و پروتئین‌های سیگنالینگ (از قبیل پروتئین کیناز C-θ و تیروزین کیناز LCK) می‌باشد و یک ناحیه ترشحی است که به صورت یک فاصله روی یک طرف قطعه سیگنال‌رسان دیده می‌شود. درگیرشدن TCR با آنتی‌ژن باعث آغاز سیگنال‌های بیوشیمیایی می‌شود که CTL را فعال می‌نماید و منجر به فرآیند از بین بردن سلول که در بخش زیر شرح داده شده است، می‌شود. سایتوکاین‌ها و سایر کمک‌محرک‌هایی که توسط DCها و همچنین کمک سلول T ایجاد می‌شوند و برای تمایز سلول‌های T بکر $CD8^+$ به CTLها مورد نیاز هستند، برای برانگیختن عملکرد اجرایی CTLها (یعنی کشتن سلول هدف) لازم نمی‌باشند.

CTLهای $CD8^+$، علاوه بر TCR، پذیرنده‌هایی بارز می‌کنند که توسط سلول‌های NK نیز بارز می‌شوند و این پذیرنده‌ها هم در تنظیم و هم در فعال‌شدن CTL شرکت می‌کنند. برخی از این پذیرنده‌ها به خانواده پذیرنده ایمونوگلبولینی کشنده (killer immunoblobulin receptor family) [KIR] تعلق دارند که در فصل ۴ بحث شد و مولکول‌های MHC کلاس I را روی سلول‌های هدف شناسایی می‌کنند اما برای یک کمپلکس پپتید ـ MHC خاص اختصاصی نیستند. این KIRها، سیگنال‌های مهارکننده را ارسال می‌کنند که ممکن است مانع CTLها در کشتن سلول‌های طبیعی شود. علاوه بر این، CTLها پذیرنده NKG2D را بارز می‌کنند که مولکول‌های شبه MHC کلاس I نظیر MIC-A، MIC-B و ULBP بارزشده بر سطح سلول‌های تحت استرس (آلوده یا تغییر شکل یافته [transformed]) را شناسایی می‌کنند. NKG2D ممکن است در مخابره سیگنال‌هایی نقش داشته باشد که به همراه شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR، منجر به افزایش فعالیت کشتن می‌شود.

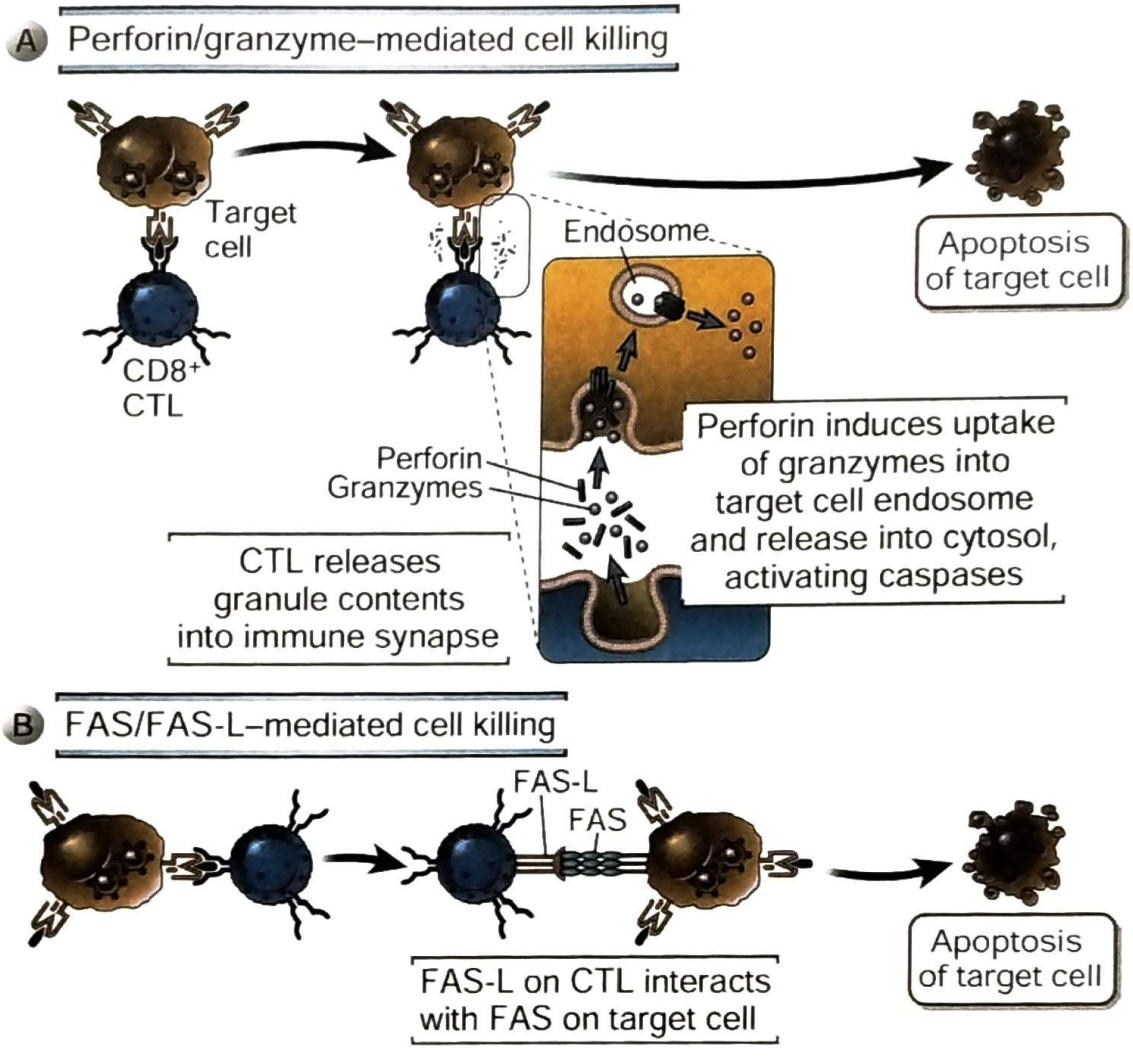
کشتن سلولهای هدف توسط CTLها

مکانیسم اصلی کشتن سلول هدف توسط CTLها،



شکل ۵-۱۱. تشکیل کنژوگه‌هایی بین لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک و یک سلول هدف. **A.** میکروگراف الکترونی از سه لنفوسیت T سایتوتوکسیک (CTLها) از یک رده سلولی کلون شده اختصاصی برای مولکول کمپلکس سازگاری نسجی اصلی انسانی HLA-A2 (human leukocyte antigen-A2) که به یک سلول هدف بارز کننده HLA-A2 (TC) متصل شده است و در عرض ۱ دقیقه بعد از مخلوط شدن CTLها و هدف‌ها گرفته شده است. توجه کنید که در CTL در سمت چپ بالا، گرانول‌ها به سمت سلول هدف توزیع مجدد یافته‌اند. **B.** میکروگراف الکترونی از یک نقطه تماس غشایی بین یک CTL (چپ) و سلول هدف (راست). دو گرانول CTL (secretory grounds, SG) نزدیک سیناپس هستند. میتوکندری‌های بسیاری نیز دیده می‌شوند. **C.** میکروگراف فلورسنس هم مرکز (confocal) یک سیناپس ایمنی بین یک CTL (چپ) و سلول هدف (راست) که با آنتی‌بادی‌های ضد کاتپسین‌ها در یک گرانول ترشحی (آبی)، LFA-1 (leukocyte function-associated antigen 1) (سبز) و پروتئین اسکلت سلولی تالین (قرمز) رنگ شده است. تصویر جایگاه مرکزی یک گرانول ترشحی و جایگاه محیطی مولکول چسبان LFA-1 و پروتئین اسکلت سلولی تالین همراه را نشان می‌دهد.

رساندن پروتئین‌های سیتوتوکسیک ذخیره شده در گرانول‌های سیتوپلاسمیک (که لیزوزوم‌های ترشحی نیز نامیده می‌شوند) به سلول هدف است که در نهایت آپوپتوز سلول هدف را تحریک می‌کند (شکل ۶-۱۱). در عرض چند دقیقه بعد از شناسایی کمپلکس پپتید- MHC بر سطح سلول هدف، توسط پذیرنده آنتی‌ژنی و کمک پذیرنده CTL، پروتئین‌های گرانولی CTL به سلول هدف وارد می‌شوند و مرگ سلول هدف در عرض ۲ تا ۶ ساعت بعد اتفاق



شکل ۶-۱۱. مکانیسم‌های کشتن سلول‌های هدف توسط لنفوسیت T سایتوتوکسیک. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLها) با دو مکانیسم اصلی سلول‌های هدف را می‌کشند. **A)** کمپلکس‌های پرفورین و گرانزیم‌ها با اگزوسیتوز گرانول‌ها از CTL آزاد می‌شوند و به سلول‌های هدف وارد می‌شوند. گرانزیم‌ها به سیتوپلاسم سلول‌های هدف با مکانیسم وابسته به پرفورین تحویل داده می‌شوند و آپوپتوز را القا می‌کنند. **B)** لیگاند Fas (FasL) بر سطح CTLهای فعال‌شده بروز می‌کند، با Fas موجود بر سطح سلول‌های هدف وارد را درگیر می‌کند و آپوپتوز را القا می‌نماید.

می‌افتد، حتی اگر CTL جدا شود. بنابراین گفته می‌شود که CTL یک ضربهٔ مرگ‌بر سلول هدف وارد می‌کند. زمانی که CTL آنتی‌ژن را می‌شناسد، سیگنال‌های TCR موجب سازمان‌یابی مجدد اسکلت سلولی اکتین می‌شود. در این فرآیند مرکز سازمان‌دهندهٔ میکروتوبول‌های CTL به محلی از سیتوپلاسم که در مجاور ناحیهٔ تماس با سلول هدف است، منتقل می‌شود. گرانول‌های سیتوپلاسمی CTL در طول میکروتوبول‌ها حمل می‌شوند و در همین ناحیه سیناپس، تمرکز می‌یابند و غشای گرانول با غشای پلاسمایی در ناحیه سیناپس ادغام می‌شود. ادغام (fusion) غشایی منجر به اگزوسیتوز محتویات گرانولی CTL به درون فضای محدود داخل حلقه سیناپسی، بین غشاهای پلاسمایی CTL و سلول هدف، می‌گردد.

پروتئین‌های عمده سایتوتوکسیک در گرانول‌های CTLها (و سلول‌های NK) گرانزیم‌ها و پرفورین می‌باشند. در سلول‌های T انسانی ۵ گرانزیم متفاوت وجود دارد که با نام‌های A، B، H، K و M مشخص می‌شوند. از این بین، گرانزیم A، B، H و K به میزان زیادی در CTLهای $CD8^+$ بارز می‌شوند. تمام گرانزیم‌ها سرین پروتئاز می‌باشند، گرانزیم B پروتئین‌ها را بعد از واحدهای آسپارتات

می‌شکند. این گرآنزیم می‌تواند کاسپازها را شکسته و در نتیجه آنها را فعال کند که سبب القای آپوپتوز می‌شوند. گرانول‌ها همچنین حاوی یک پروتئوگلیکان سولفاته به نام **سرگلایسین** (serglycin) هستند، که در نگه‌داشتن گرآنزیم‌ها و پرفورین درون گرانول‌ها در وضعیت غیرفعال نقش دارد.

پرفورین، یک مولکول نفوذکننده به غشاء، مشابه پروتئین C9 کمپلمان است. عملکرد اصلی آن تسهیل رساندن گرانزیم‌ها به داخل سیتوزول سلول هدف است. اینکه چگونه این امر انجام می‌شود هنوز به خوبی مشخص نشده است. پرفورین می‌تواند پلی‌مریزه شود و کانال‌های آبی را در غشاء پلاسمایی سلول هدف حاوی کلسترول تشکیل دهد، اما این کانال‌ها ممکن است اندازه مناسب جهت اجازه دادن به ورود گرآنزیم‌ها را نداشته باشند. براساس یک مدل دیگر، کمپلکس‌های گرآنزیم B، پرفورین و سرگلایسین از CTL به روی سلول هدف آزاد می‌شوند و ورود پرفورین به داخل غشای سلول هدف باعث تحریک فرآیند ترمیم غشا می‌شود که منجر به وارد شدن پرفورین و گرآنزیم‌ها به داخل اندوزوم می‌شود. سپس پرفورین ممکن است بر غشای اندوزومی تأثیر بگذارد و آزادسازی گرانزیم‌ها را به داخل سیتوزول سلول هدف تسهیل کند. هنگامی که گرانزیم‌ها وارد سیتوزول شدند، سوبستراهای متعددی همچون کاسپازها را می‌شکنند و مرگ آپوپتوتیک سلول را آغاز می‌کنند. برای مثال، گرآنزیم B کاسپاز ۳ و همچنین عضو خانواده BCL-2، BID را شکسته و فعال می‌کند که مسیر میتوکندریایی آپوپتوز را تحریک می‌کند (شکل ۱۰-۱۵ را ببینید). پروتئین دیگر موجود در گرانول‌های CTL انسان (و سلول‌های NK)، گرانولیزین (granulysin) نامیده می‌شود که قادر به آسیب به غشاهای باکلسترول کم، در اغلب باکتری‌ها و نه سلول‌های پستانداران، می‌باشد. این عمل منجر به رساندن گرانزیم‌ها به درون میکروب‌ها و القای گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن می‌شود که در نتیجه باعث از بین بردن میکروب‌های درون سلولی می‌شوند.

CTL ها همچنین از یک مکانیسم مستقل از گرانول، جهت کشتن استفاده می‌کنند که توسط برهم‌کنش مولکول‌های غشایی بر سطح CTL ها و سلول‌های هدف میانجی‌گری می‌شود. CTLها پس از فعال‌شدن، یک پروتئین غشایی به نام **لیگاند FAS (FAS-L)** را بروز می‌دهند که به پذیرنده مرگ FAS اتصال می‌یابد. FAS بر سطح انواع مختلف سلول‌ها یافت می‌شود. این واکنش متقابل منجر به فعال‌شدن کاسپازها و آپوپتوز سلول‌های هدف بروز دهندهٔ FAS نیز می‌گردد (شکل ۱۰-۱۵ را ببینید). مطالعات انجام یافته بر روی موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد پرفورین، گرآنزیم B یا FAS-L نشان داده است که پرفورین و گرآنزیم B، میانجی‌های اصلی کشتن توسط CTLهای $CD8^+$ می‌باشند.

بعد از فرودآوردن ضربهٔ مرگ، CTL از سلول هدف خود جدا می‌شود که معمولاً این آزادشدن حتی قبل از مرگ سلول هدف اتفاق می‌افتد. CTLها خود در حین تخریب سلول‌های هدف آسیب نمی‌بینند؛ دو مکانیسم برای محافظت از CTL پیشنهاد شده است. اول اینکه، CTLها یک مهارکننده سرین پروتئاز به نام Spi6 را در سیتوزول بارز می‌کنند که می‌تواند با عملکرد گرآنزیم‌ها از جمله گرآنزیم B، مقابله کند. دوم اینکه، گرانول‌های CTL محتوی یک آنزیم پروتئولیتیک به نام کاتپسین B هستند که در حین اگزوسیتوز گرانولی به سطح CTL رسانده می‌شود و در آنجا مولکول‌های پرفورین سرگردان را که در نزدیکی غشای CTL هستند، تخریب می‌کنند. اینکه چگونه کاتپسین B به شکل احتمالاً ترجیحی به سطح CTLها و نه سلول‌های هدف تحویل داده می‌شود، مشخص نیست.

سلول‌های $CD8^+$ T خاطره

به دنبال فعال‌شدن، سلول‌های $CD8^+$ T بکر نه تنها به CTLهای عملکردی، بلکه به سلول‌های خاطره با طول عمر زیاد، تمایز پیدا می‌کنند. کمک سلول‌های $CD4^+$ T ممکن است به شکل ویژه‌ای جهت تولید این سلول‌های خاطره اهمیت داشته باشد. سلول‌های $CD8^+$ T خاطره از نظر عملکردی غیرفعال هستند و جهت تکامل به CTLهای مجری فعال، باید مجدداً توسط آنتی‌ژن تحریک شوند. اصول کلی تولید سلول $CD8^+$ T خاطره مشابه آنچه برای کلیه سلول‌های T در **فصل ۹** شرح داده شده است، می‌باشد. سلول‌های T خاطره‌ای مقیم بافت (Tissue-resident memory T, [T_{RM}]) که در بافت‌های غیرلنفاوی از جمله پوست برای دوره‌های طولانی و بدون گردش مجدد باقی

می‌مانند، در **فصل ۹** شرح داده شده‌اند. بسیاری از این سلول‌های T_{RM}، سلول‌های T $CD8^+$ هستند.

تولید سایتوکاین توسط سلول‌های T $CD8^+$ مجری

سلول‌های T $CD8^+$، سایتوکاین فعال کننده ماکروفاژ یعنی IFN-γ تولید می‌کنند. در واقع، ترشح IFN-γ در پاسخ به پپتیدهای اختصاصی، یک آزمون حساس برای بررسی فراوانی سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژن در یک جمعیت لنفوسیتی است. احتمالاً هر دو سلول‌های $CD8^+$ و Th1 $CD4^+$ در پاکسازی فاگوسیتی میکروب‌های بلعیده شده القا شده به وسیله IFN-γ شرکت می‌کنند. همچنین سلول‌های $CD8^+$ می‌توانند در واکنش‌های التهابی با واسطه سایتوکاین، از قبیل واکنش‌های حساسیت پوستی تماسی القا شده توسط مواد شیمیایی محیطی شرکت کنند، جایی که سلول‌های T $CD8^+$ تولید کننده IFN-γ غالباً زودتر و با فراوانی بیشتر از سلول‌های T $CD4^+$ می‌رسند. همچنین سلول‌های T $CD8^+$ تولید کننده IL-17، در برخی بیماری‌های التهابی مزمن پوست، مثل پسوریازیس، به فراوانی وجود دارند.

نقش سلول‌های CTL $CD8^+$ در دفاع میزبان

در عفونت‌های ایجاد شده توسط میکروب‌های درون سلولی، فعالیت کشندگی CTLها نقش مهمی در ریشه‌کن کردن مخزن عفونت دارد (شکل ۱B-۱۰ را ببینید). در دو نوع وضعیت که سلول‌ها قادر به تخریب میکروب‌هایی که آنها را آلوده کرده‌اند، نمی‌باشند، این مسئله دارای اهمیت است. در وضعیت اول، بیشتر ویروس‌ها در سلول‌هایی که فاقد تشکیلات فاگوزوم/لیزوزوم برای تخریب میکروب‌ها هستند زنده می‌مانند و تکثیر انجام می‌دهند (مثل ویروس‌های هپاتیت در سلول‌های کبد). وضعیت دوم، حتی در فاگوسیت‌ها، برخی میکروب‌ها از وزیکول‌ها می‌گریزند و در سیتوزول که مکانیسم میکروب‌کشی آن ناکارآمد است، زنده می‌مانند زیرا این مکانیسم‌ها عمدتاً محدود به وزیکول‌ها می‌باشند (تا از سلول‌های میزبان در برابر آسیب محافظت شود). باکتری‌هایی از قبیل *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* و *لیستریا مونوسایتوژنز*، مثال‌های میکروبی هستند که از وزیکول‌ها فرار کرده و به سیتوزول سلول‌های آلوده وارد می‌شوند. چنین عفونت‌های ویروسی و باکتریایی فقط به وسیلهٔ تخریب سلول‌های آلوده قابل حذف است و در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، سلول‌های CTL $CD8^+$، مکانیسم اصلی جهت کشتن سلول‌های آلوده می‌باشند (فصل ۱۶ را ببینید). علاوه بر این، کاسپازهایی که به وسیلهٔ گرانزایم‌ها و FAS-L در سلول‌های هدف فعال می‌شوند، سوبستراهای متعددی را می‌شکنند و آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که DNA را تجزیه می‌کنند ولی نمی‌توانند بین پروتئین‌های میزبان و مولکول‌های میکروبی تمایزی قائل شوند. بنابراین، CTLها با فعال‌کردن نوکلئازها در سلول‌های هدف، باعث آغاز تخریب DNA میکروبی و نیز ژنوم سلول هدف می‌شوند و در نتیجه DNA بالقوه عفونی را از بین می‌برند. گسترش وسیع سلول‌های T $CD8^+$ که به دنبال عفونت‌ها روی می‌دهد (شکل ۱۲-۹، را ببینید)، مخزن بزرگی از CTL ها را جهت مبارزه با این عفونت‌ها فراهم می‌سازد. نقص در تکامل و فعالیت CTL ها باعث افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی و برخی عفونت‌های باکتریایی و فعال‌شدن مجدد عفونت‌های ویروس نهفته (مثل عفونت با ویروس اپشتاین - بار) می‌شود که در حالت طبیعی این عوامل تحت کنترل CTL های اختصاصی ویروس می‌باشند.

تخریب سلول‌های آلوده توسط CTLها یک علت آسیب بافتی در برخی بیماری‌های عفونی می‌باشد. برای نمونه در عفونت توسط ویروس‌های هپاتیت B و C، سلول‌های کبدی آلوده توسط پاسخ CTL (و سلول NK) میزبان و نه توسط ویروس‌ها نابود می‌شوند. این ویروس‌ها، به میزان زیاد سایتوپاتیک نمی‌باشند، اما میزبان، میکروب‌های عفونی را شناسایی و علیه آنها واکنش می‌دهد و قادر به افتراق بین میکروب‌های ذاتاً مضر و یا نسبتاً بی‌ضرر نمی‌باشد (فصل ۱۹ را ببینید). CTLها می‌توانند در ایمونوپاتولوژی بسیاری از دیگر عفونت‌های ویروسی شایع، از قبیل آنفلوانزا، شرکت داشته باشند.

CTLها همچنین واسطه‌های مهم ایمنی ضد تومور هستند، که در فصل ۱۸ بحث شده است. علاوه بر نقش‌های محافظتی گفته شده، CTLهای $CD8^+$ در تخریب بافتی در برخی بیماری‌های خودایمن (فصل ۱۹ را ببینید) و رد

گرافت‌های بافتی (فصل ۱۷ را ببینید)، نقش دارند.

موتاسیون‌های ارثی که مانع از عملکرد CTL می‌شوند، از قبیل موتاسیون در پرفورین و در ژن‌های کد کننده پروتئین‌های دخیل در اگزوسیتوز گرانولی، با شکلی خانوادگی و نادر از یک بیماری به نام **لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک (Hemophogocytic lymphohistiocytosis)** همراه هستند که یکی از گروه اختلالات به نام سندرم‌های فعال‌سازی ماکروفاژ (macrophage activation syndromes) می‌باشد. در این اختلالات، CTLهایی که توسط آنتی‌ژن ویروسی فعال شده‌اند، IFN-γ ترشح کرده، اما سلول‌های آلوده به ویروس را از بین نمی‌برند، زیرا نمی‌توانند ضربه مرگ را وارد نمایند. بنابراین در این شرایط، پایداری آنتی‌ژن ویروسی، تولید مزمن IFN-γ از سلول‌های $CD8^+$ T و فعال‌شدن بیش از حد ماکروفاژها به وسیله IFN-γ، دیده می‌شود. این فعال‌شدن شدید و طولانی‌مدت ماکروفاژها، زیربنای تظاهرات بیماری، از جمله بزرگ‌شدن طحال ناشی از افزایش تعداد ماکروفاژهای فعال شده است ("لنفوهیستیوسیتوز") که گلبول‌های قرمز طبیعی خون را فاگوسیتوز و تخریب می‌کنند (هموفاگوسیتوز) (فصل ۲۱ را ببینید). یک آنتی‌بادی بلوکه کننده IFN-γ جهت درمان سندروم فعال‌سازی ماکروفاژ تأیید شده است.

خلاصه

- سلول‌های T از زیر رده $CD8^+$ تکثیر یافته و به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLها) تمایز می‌یابند، که گرانول‌های سایتوتوکسیک بارز کرده و قادر به از بین بردن سلول‌های آلوده می‌باشند.
- تمایز سلول‌های $CD8^+$ T به CTLهای عملکردی و سلول‌های خاطره نیازمند شناسایی آنتی‌ژن عرضه شده توسط سلول‌های دندریتیک، در برخی شرایط سیگنال‌هایی از سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، تحریک کمکی و سایتوکاین‌ها می‌باشد. تمایز به CTLها شامل به دست آوردن تشکیلات لازم برای کشتن سلول‌های هدف است و به واسطه فاکتورهای نسخه‌برداری متنوع پیش برده می‌شود.
- در بعضی شرایط برخورد مزمن با آنتی‌ژن (شبیه تومورها و عفونت‌های ویروسی مزمن) سلول‌های $CD8^+$ T شروع به پاسخ می‌کنند اما بروز پذیرنده‌های مهاری که پاسخ را سرکوب می‌کنند، نیز آغاز می‌گردد، این فرآیند فرسودگی نامیده می‌شود.
- CTLهای $CD8^+$ سلول‌هایی که پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های سیتوزولی (برای مثال آنتی‌ژن‌های ویروسی) را با واسطه مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌کنند، می‌کشند. کشتن با واسطه CTL به طور عمده نتیجه اگزوسیتوز گرانول‌های ترشحی است، که جلوی پرفورین و گرانزیم‌ها می‌باشند. پرفورین ورود گرانزیم به درون سیتوپلاسم سلول هدف را تسهیل کرده و گرانزیم‌ها فرآیند آپوپتوز را آغاز می‌کنند. پروتئین گرانولی دیگر، گرانولیزین، تعدادی از قارچ‌ها و باکتری‌های درون سلولی را تخریب می‌کند.
- سلول‌های $CD8^+$ T، اینترفرون - γ نیز ترشح می‌کنند و بنابراین می‌توانند در دفاع علیه میکروب‌های فاگوسیت شده و در واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری شرکت کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Activation and Exhaustion of $CD8^+$ T Lymphocytes

*Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439:682–687. *(The demonstration that in chronic infection, $CD8^+$ T cells become "exhausted" and this process can be reversed by blocking the inhibitory receptor PD-1.)*

Blank CU, Haining WN, Held W, et al. Defining "T cell exhaustion." *Nat Rev Immunol*. 2019;19:665–674.

*Butz EA, Bevan MJ. Massive expansion of antigen-specific $CD8^+$ T cells during an acute virus infection. *Immunity*. 1998;8:167–175; and Murali-Krishna K, Altman JD, Suresh M, et al. Counting antigen-specific CD8 T cells: a reevaluation of bystander activation during viral infection. *Immunity*. 1998;8:177–187. *(The demonstration of massive expansion of viral antigen-specific $CD8^+$ T cell clones following exposure to the virus.)*

Halle S, Halle O, Forster R. Mechanisms and dynamics of T cell-mediated cytotoxicity in vivo. *Trends Immunol*. 2017;38:432–443.

Hashimoto M, Kamphorst AO, Im SJ, et al. CD8 T cell exhaustion in chronic infection and cancer: opportunities for interventions. *Annu Rev Med*. 2018;69:301–318.

Henning AN, Roychoudhuri R, Restifo NP. Epigenetic control of $CD8^+$ T cell differentiation. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:340–356.

Laidlaw BJ, Craft JE, Kaech SM. The multifaceted role of CD4(+) T cells in CD8(+) T cell memory. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:102–111.

McLane LM, Abdel-Hakeem MS, Wherry EJ. CD8 T cell exhaustion during chronic viral infection and cancer. *Annu Rev Immunol.* 2019;37:457–495.

Tscharke DC, Croft NP, Doherty PC, La Gruta NL. Sizing up the key determinants of the CD8(+) T cell response. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:705–716.

Zhang N, Bevan MJ. CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity.* 2011;35:161–168.

Mechanisms of CTL-Mediated Cytotoxicity

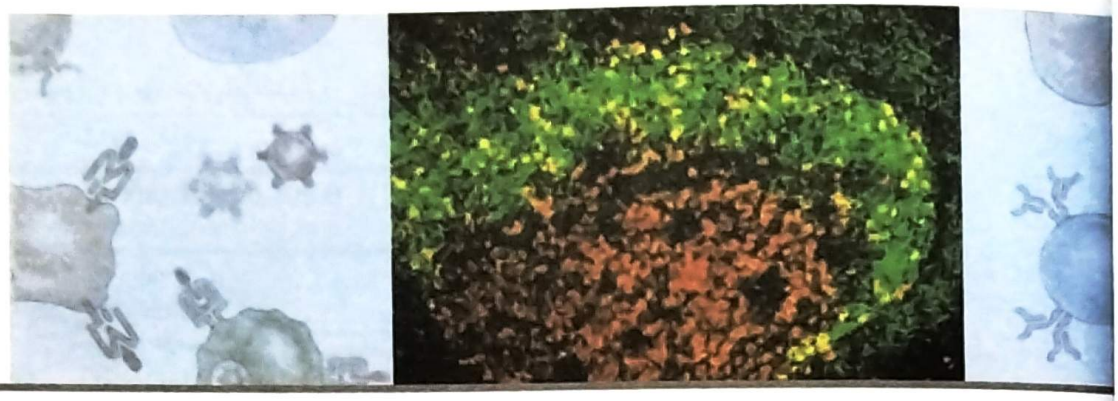
Dieckmann NM, Frazer GL, Asano Y, et al. The cytotoxic T lymphocyte immune synapse at a glance. *J Cell Sci.* 2016;129:2881–2886.

Dotiwala F, Lieberman J. Granulysin: killer lymphocyte safeguard against microbes. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:19–29.

Golstein P, Griffiths GM. An early history of T cell-mediated cytotoxicity. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:527–535.

Liu X, Lieberman J. Knockin' em dead: pore-forming proteins in immune defense. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:455–485.

Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:388–400.



فصل
۱۲

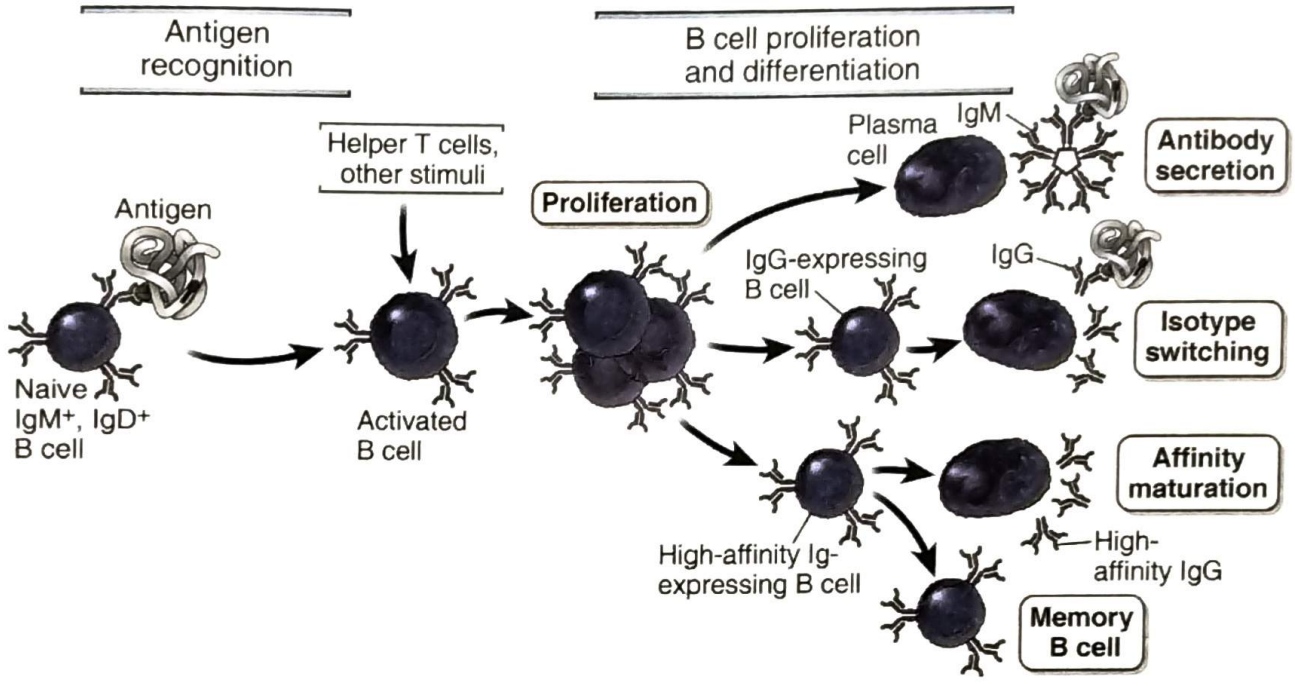
فعال‌شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی

مروری بر پاسخ‌های ایمنی هومورال ۳۸۷
شناسایی آنتی‌ژن و فعال‌شدن سلول B القاءشده با آنتی‌ژن ۳۹۰
به دام انداختن آنتی‌ژن و عرضه به سلول‌های T ۳۹۱
فعال‌شدن سلول‌های B توسط آنتی‌ژن‌ها و سایر سیگنال‌ها ۳۹۲
پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی ۳۹۴
ترتیب وقایع در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T ۳۹۴
فعال‌شدن اولیه و مهاجرت سلول‌های T یاریگر و سلول‌های B ۳۹۶
عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های B و اثر هاپتن - کریر ۳۹۷
نقش واکنش متقابل CD40: CD40L در فعال شدن سلول B وابسته به T ۳۹۸
فعال‌شدن خارج فولیکولی سلول B ۴۰۰
سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh) ۴۰۱
واکنش مرکز زایگر ۴۰۲
ایزوتایپ (کلاس) سوئیچینگ زنجیره سنگین ۴۰۴
بلوغ میل پیوندی: موتاسیون‌های سوماتیک در ژن‌های ایمونوگلبولین و گزینش سلول‌های B با میل پیوندی بالا ۴۱۰
تمایز سلول B به پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی ۴۱۳
تولید سلول‌های B خاطره ۴۱۵
نقش تنظیم‌کننده‌های نسخه‌برداری در تعیین سرنوشت سلول‌های B فعال شده ۴۱۶
پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T ۴۱۷
زیرگروه‌های سلول B که به آنتی‌ژن‌های مستقل از T پاسخ می‌دهند ۴۱۷
مکانیسم پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از T ۴۱۸
محافظت با واسطهٔ آنتی‌بادی‌های مستقل از T ۴۱۸
فیدبک (بازخورد) آنتی‌بادی: تنظیم پاسخ‌های ایمنی هومورال توسط پذیرنده‌های Fc ۴۲۰
خلاصه ۴۲۰

ایمنی هومورال با واسطه آنتی‌بادی‌های ترشحی عمل می‌کند که به وسیلهٔ ردهٔ لنفوسیت B تولید می‌شوند. این فصل وقایع سلولی و مولکولی پاسخ ایمنی هومورال به خصوص محرک‌های القاءکننده تکثیر و تمایز سلول B و چگونگی تأثیر این محرک‌ها بر نوع آنتی‌بادی تولید شده را توصیف خواهد کرد. مکانیسم‌هایی که آنتی‌بادی‌ها، میکروب‌ها را حذف می‌نمایند در فصل ۱۳ توصیف می‌شود.

مروری بر پاسخ‌های ایمنی هومورال

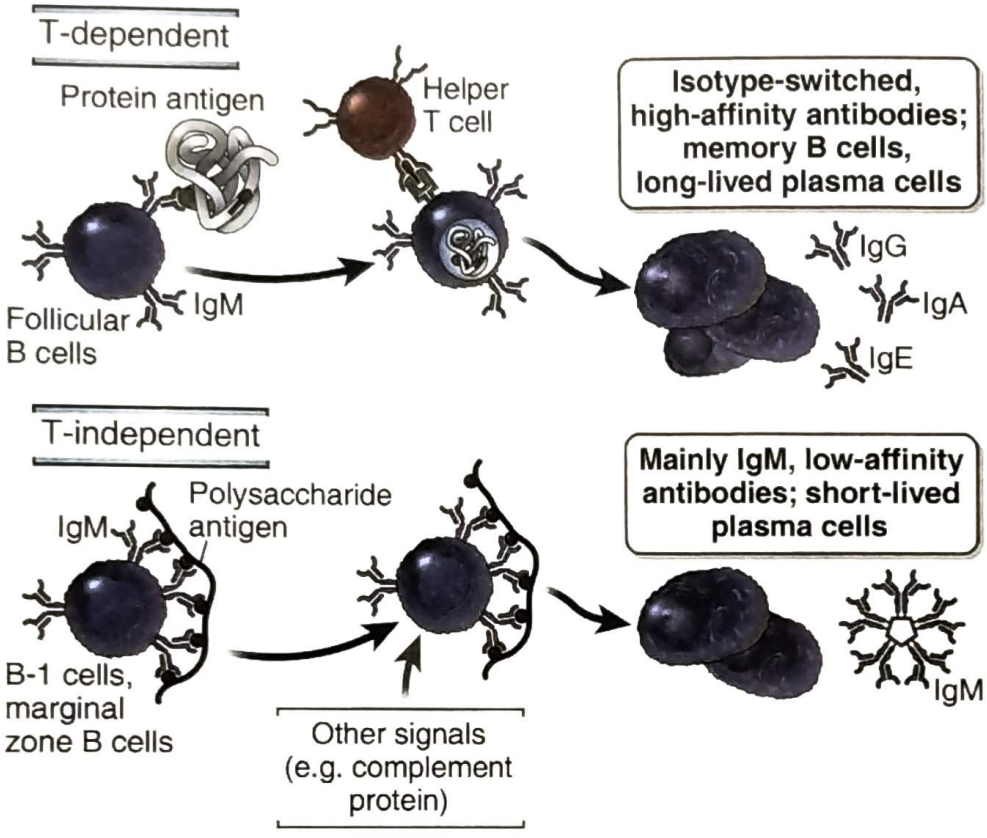
فعال‌شدن سلول‌های B باعث تکثیر و تمایز نهایی آنها به سلول‌های B خاطره‌ای و پلاسماسل‌های تولیدکننده



شکل ۱-۱۲. فازهای پاسخ ایمنی هومورال. فعال‌شدن سلولهای B با شناسایی اختصاصی آنتی‌ژنها توسط پذیرنده‌های ایمونوگلبولین (Ig) سطحی سلول‌ها آغاز می‌شود. آنتی‌ژن و سایر محرکها از جمله سلولهای T یاریگر، تکثیر و تمایز یک‌کلون سلول B اختصاصی را تحریک می‌کنند. اخلاف آن کلون، ممکن است به پلاسماسل تمایز یابند که IgM یا سایر ایزوتایپ‌های Ig (نظیر IgG) را تولید کنند، تحت روند بلوغ میل پیوندی قرار گیرند یا به عنوان سلولهای خاطره (که همچنین معمولاً متحمل کلاس سوئیچینگ و بلوغ میل پیوندی شده‌اند) باقی بمانند.

آنتی‌بادی می‌شود (شکل ۱-۱۲). پاسخهای ایمنی هومورال با شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها به وسیله سلول‌های B در اندام‌های لنفوئیدی ثانویه آغاز می‌شوند. آنتی‌ژن به IgM و IgD غشایی سلولهای B بکر بالغ اتصال می‌یابد و سیگنال‌های لازم برای تکثیر آنها و تمایزشان به پلاسماسل‌ها را تولید می‌کند. یک سلول B منفرد در عرض یک هفته به تعداد ۵۰۰۰ سلول ترشح‌کننده آنتی‌بادی تبدیل می‌شود که هر کدام از آنها می‌توانند در هر ثانیه حدود ۲۰۰۰ مولکول آنتی‌بادی ترشح کنند. این گسترش سلولی و میزان قابل توجه تولید آنتی‌بادی جهت همگام‌بودن با میکروب‌های تقسیم شونده سریع، ضروری است.

پاسخ‌های آنتی‌بادی بسته به طبیعت آنتی‌ژن و دخالت سلول‌های T یاریگر، وابسته به T یا مستقل از T می‌باشند (شکل ۲-۱۲). اغلب پاسخ‌ها به آنتی‌ژن‌های پروتئینی به کمک سلول T نیاز دارند، بنابراین این آنتی‌ژن‌ها، وابسته به T (T-dependent) نامیده می‌شوند. اصطلاح T یاریگر (helper T lymphocyte) به این دلیل است که سلول‌های T، لنفوسیت‌های B را تحریک می‌کنند یا آنها را در تولید آنتی‌بادی‌ها یاری می‌نمایند. در پاسخ‌های وابسته به T تعدادی از سلول‌های B فعال شده، شروع به تولید آنتی‌بادی‌هایی غیر از IgM می‌کنند؛ این روند ایزوتیپ (کلاس) سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین (heavey chain isotype [class] switching) نامیده می‌شود (شکل ۱-۱۲ را ببینید). همان‌طور که پاسخ پیشرفت می‌کند، سلول‌های B فعال آنتی‌بادی‌هایی را تولید می‌کنند که با میل پیوندی در حال افزایش به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند، و این سلول‌های B به طور فزاینده‌ای پاسخ غالب را تشکیل می‌دهند؛ این فرآیند بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) نام دارد. سلول‌های T یاریگر علاوه بر ایزوتایپ سوئیچینگ و بلوغ میل پیوندی، تولید پلاسماسل‌های با عمر طولانی و ایجاد سلول‌های B خاطره‌ای را تحریک می‌کنند. آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی با شاخص‌های تکراری، نظیر پلی‌ساکاریدها، می‌توانند بدون کمک سلول T سلول‌های B را فعال نمایند. این آنتی‌ژن‌ها مستقل از T **(T-independent)** نامیده

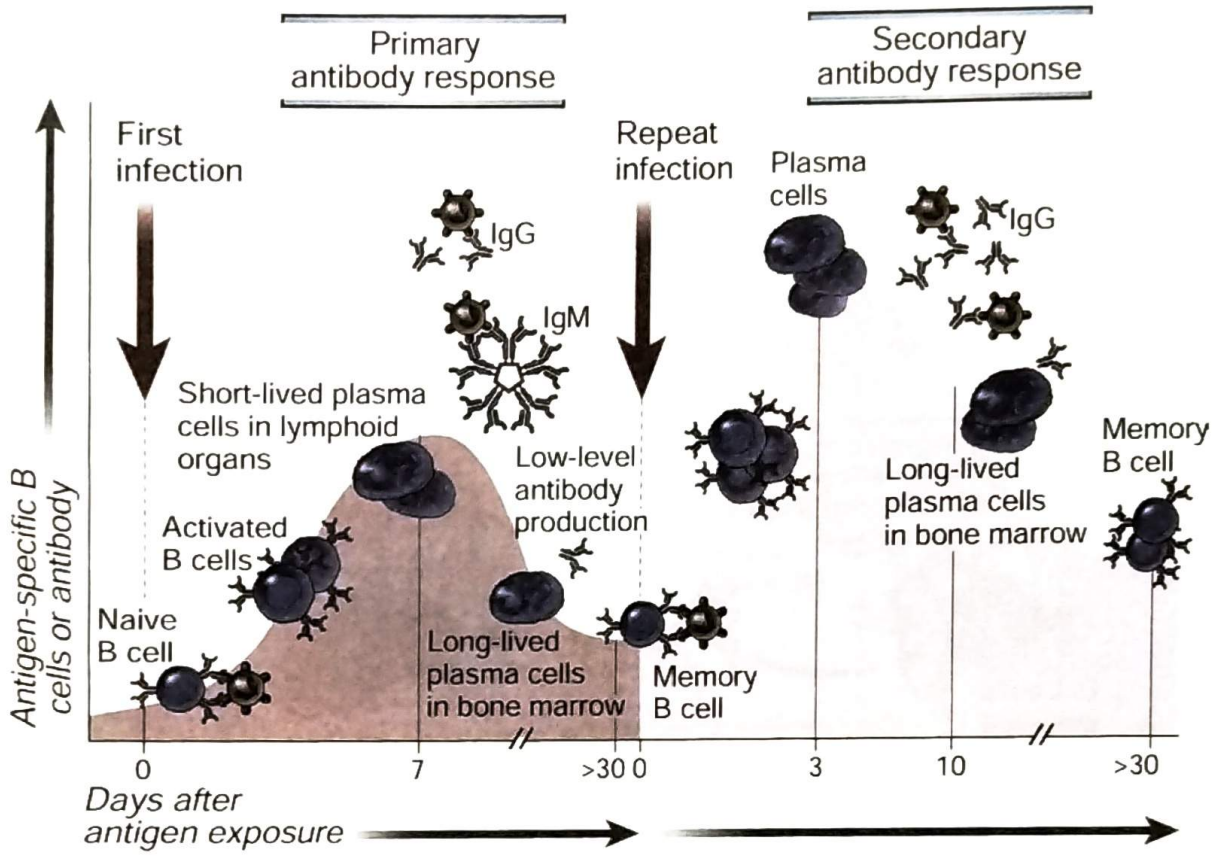


شکل ۲-۱۲. پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به T و مستقل از T. پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به T به آنتی‌ژن‌های پروتئینی غالباً سلول‌های B فولیکولی را درگیر می‌کنند. پاسخ‌های مستقل از T به آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی غالباً توسط سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای در طحال و سلول‌های B1 در جایگاه‌های مخاطی میانجی‌گری می‌شوند. Ig، ایمونوگلبولین

می‌شوند. پاسخ‌های مستقل از T سریع هستند اما نسبتاً ساده‌اند، یعنی غالباً از آنتی‌بادی‌های IgM با میل پیوندی پایین تشکیل شده‌اند، در حالی که پاسخ‌های وابسته به T آهسته‌تر گسترش می‌یابند اما منجر به تولید آنتی‌بادی‌های پایدارتر و با میل پیوندی بالا برای نمونه ایزوتایپ‌های IgG، IgA یا IgE می‌شوند.

پاسخهای آنتی‌بادی اولیه و ثانویه در برابر آنتی‌ژنهای پروتئینی از نظر کمی و کیفی با هم تفاوت دارند (شکل ۳-۱۲). پاسخهای اولیه با فعال‌شدن سلولهای B بکری که قبلاً تحریک نشده‌اند به وجود می‌آیند، در حالی که پاسخهای ثانویه حاصل تحریک کلون‌های گسترش یافتهٔ سلولهای B خاطره می‌باشند. بنابراین، پاسخ ثانویه بسیار سریعتر از پاسخ اولیه ایجاد می‌شود و میزان آنتی‌بادی تولیدشده در پاسخ ثانویه بیشتر است. به علاوه، به دلیل این که سلول‌های خاطره‌ای متحمل ایزوتیپ سوئیچینگ و بلوغ میل پیوندی بیشتری شده‌اند، در پاسخ‌های ثانویه IgG و دیگر ایزوتیپ‌های بیشتری در مقایسه با IgM وجود دارد و میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها نیز بالاتر است.

زیرگروه‌های مختلف سلول‌های B ترجیحاً به انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها، پاسخ می‌دهند (شکل ۲-۱۲). سلول‌های B فولیکولار در اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی، غالباً پاسخ‌های آنتی‌بادی ایجاد می‌کنند و این پاسخ‌های سلول‌های B نیازمند همکاری با سلول‌های T یاریگر می‌باشد. در طحال (و سایر بافت‌های لنفاوی در انسان) سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای (marginal zone) در بافت‌های مخاطی و صفاق سلول‌های B_1 آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی نظیر پلی‌ساکاریدهای با منشأ خونی را شناسایی کرده و عمدتاً پاسخ‌های آنتی‌بادی غیروابسته به سلول T را آغاز می‌کنند. این اولویت‌ها مطلق نیستند. برخی سلول‌های B ناحیه



ویژگی	پاسخ اولیه	پاسخ ثانویه
اوج (peak) پاسخ	کوچکتر	بزرگتر
ایزوتایپ آنتی‌بادی	معمولاً IgG<IgM	افزایش نسبی در IgG و در مواقع خاص در IgA یا IgE
میل پیوندی آنتی‌بادی	میانگین میل پیوندی کمتر، بیشتر متغیر	میانگین میل پیوندی بالا (بلوغ میل پیوندی)
القاءشده توسط	تمام ایمونوژن‌ها	فقط آنتی‌ژن‌های پروتئینی

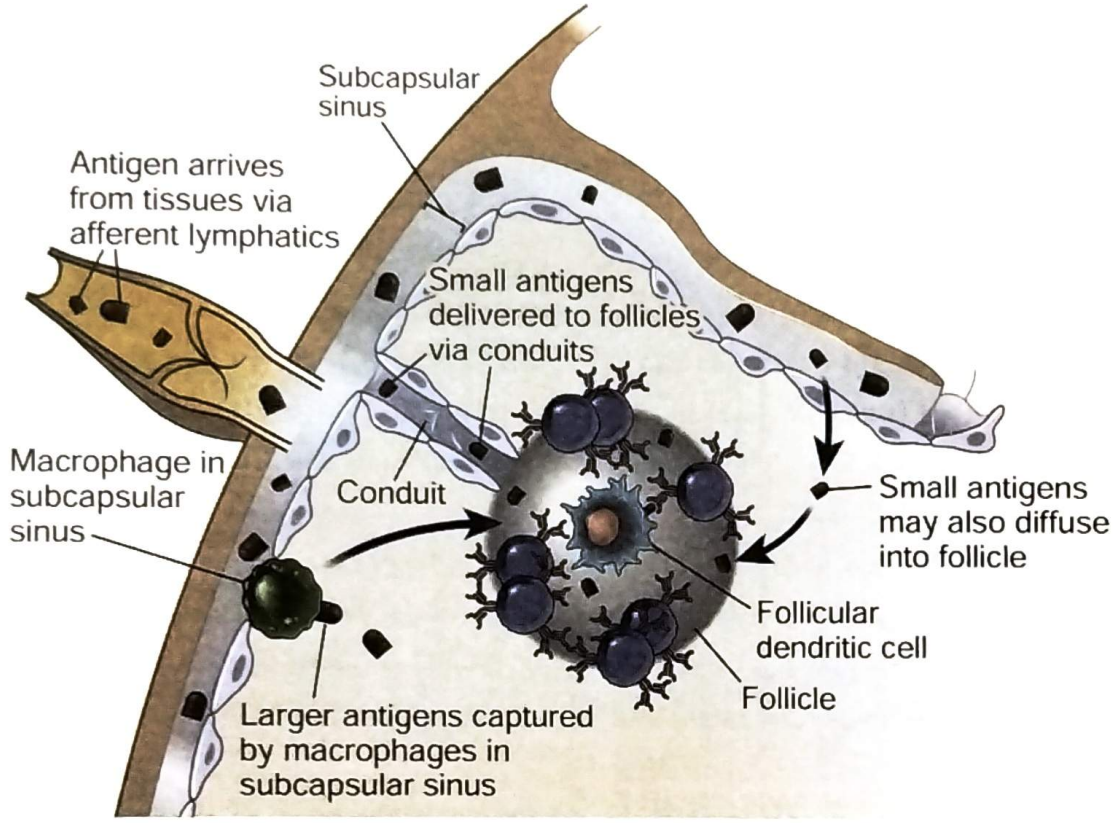
شکل ۳-۱۲. پاسخهای ایمنی هومورال اولیه و ثانویه. در یک پاسخ ایمنی اولیه، سلولهای B بکر توسط آنتی‌ژن تحریک شده و فعال می‌شوند و به سلولهای ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی که آنتی‌بادیهای اختصاصی برای آنتی‌ژن محرک را تولید می‌کنند، تمایز می‌یابند. یک پاسخ ایمنی ثانویه هنگامی ایجاد می‌شود که همان آنتی‌ژن، سلولهای B خاطره را تحریک کرده و منجر به تولید مقدار بیشتری از آنتی‌بادی اختصاصی نسبت به آنتی‌بادی تولیدشده در پاسخ اولیه شود. مشخصات اصلی پاسخ‌های آنتی‌بادی ثانویه در جدول خلاصه شده‌اند. این مشخصات، ویژهٔ پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌باشد. Ig، ایمونوگلبولین

حاشیه‌ای در پاسخ‌های وابسته به T شرکت می‌کنند، و برخی سلول‌های B فولیکولی ممکن است پاسخ‌های مستقل از T ایجاد کنند.

با این زمینه، بحث فعالسازی سلول B را با واکنش متقابل آنتی‌ژن با سلول‌های B شروع می‌کنیم. و سپس نقش سلولهای T یاریگر در پاسخهای سلول B به آنتی‌ژنهای پروتئینی و مکانیسم‌های ایزوتایپ سوئیچینگ و بلوغ میل پیوندی را مورد بحث قرار خواهیم داد. در انتهای فصل به پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از T می‌پردازیم.

شناسایی آنتی‌ژن و فعال‌شدن سلول B القاءشده با آنتی‌ژن

جهت آغاز پاسخ‌های آنتی‌بادی، می‌بایست آنتی‌ژن به دام انداخته شود و به مناطق سلول B اندام‌های لنفاوی ثانویه



شکل ۴-۱۲. مسیرهای تحویل آنتی‌ژن به سلول‌های B فولیکولار. آنتی‌ژن‌های کوچک از طریق لنفاتیک‌های آوران و مجاری (conduits) به سلول‌های B در فولیکول‌ها تحویل داده می‌شوند و آنتی‌ژن‌های بزرگتر توسط ماکروفاژهای سینوس زیر کپسولی یا سلول‌های دندریتیک در مدولا به سلول‌های B در فولیکول تحویل داده می‌شوند.

منتقل گردد. آنتی‌ژن‌ها سپس روند فعال‌شدن سلول B را آغاز می‌نمایند که غالباً همراه با سایر سیگنال‌هایی که طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی توسط میکروب‌ها یا به وسیله ادجوان‌ها در واکسن‌ها ایجاد شده‌اند، عمل می‌نماید. ما در ادامه این وقایع اولیه را در فعال‌شدن سلول B توضیح می‌دهیم.

به دام انداختن آنتی‌ژن و عرضه به سلول‌های B

آنتی‌ژن ممکن است به سلول‌های B بکر در اندام‌های لنفاوی توسط مسیرهای متعدد تحویل داده شود (شکل ۴-۱۲). آنتی‌ژن‌هایی که پاسخ‌های آنتی‌بادی را ایجاد می‌کنند ممکن است در اندازه و ترکیب متفاوت باشند (آنها ممکن است کوچک، محلول، بزرگ، یا ذره‌ای باشند) و می‌توانند آزاد یا متصل به آنتی‌بادی‌ها باشند. مسیرهای اصلی تحویل آنتی‌ژن برای انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها در ادامه آمده است.

- اغلب آنتی‌ژن‌ها از جایگاه‌های بافتی توسط عروق لنفاوی آوران به غدد لنفاوی منتقل می‌شوند که این عروق به سینوس زیر کپسولی غده‌ها درناژ می‌شوند. آنتی‌ژن‌های محلول، عمدتاً کوچکتر از ۷۰ کیلودالتون، از طریق مجاری امتداد یافته بین سینوس زیرکپسولی و فولیکول‌های زیرین به ناحیه سلول B دسترسی پیدا می‌نمایند (فصل ۲ را ببینید). در برخی موارد آنتی‌ژن‌های کوچک می‌توانند از طریق انتشار به فولیکول‌ها دسترسی پیدا کنند.
- ماکروفاژهای سینوس زیرکپسولی، میکروب‌های بزرگ و کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی را برداشت می‌نمایند و آن‌ها را به فولیکول‌ها تحویل می‌دهند.
- آنتی‌ژن‌ها در کمپلکس‌های ایمنی وارد شده به طحال به پذیرنده‌های کمپلمان (به خصوص پذیرندهٔ نوع ۲ کمپلمان [CR2, CD21]) روی سلول‌های B ناحیه

حاشیه‌ای متصل می‌شوند و این سلول‌ها می‌توانند کمپلکس‌های ایمنی حاوی آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های B فولیکولار انتقال دهند. سلول‌های B فولیکولار در گردش نیز ممکن است از طریق CR2، آنتی‌ژن‌ها را به دام انداخته و آنها را به فولیکول‌ها تحویل دهند. کمپلکس‌های ایمنی که به فولیکول‌های لنفاوی تحویل داده شده‌اند، می‌توانند به CR2 یا پذیرنده‌های FC برای IgG روی سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولار متصل شوند، و سپس آنتی‌ژن‌های در این کمپلکس‌ها در یک روند ثابت (در طی روزها تا هفته‌ها) به سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن عرضه می‌شوند.

- آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی توسط ماکروفاژها در ناحیه حاشیه‌ای فولیکول‌های لنفاوی طحال برداشت می‌شوند و به سلول‌های B در این ناحیه عرضه یا انتقال داده می‌شوند.

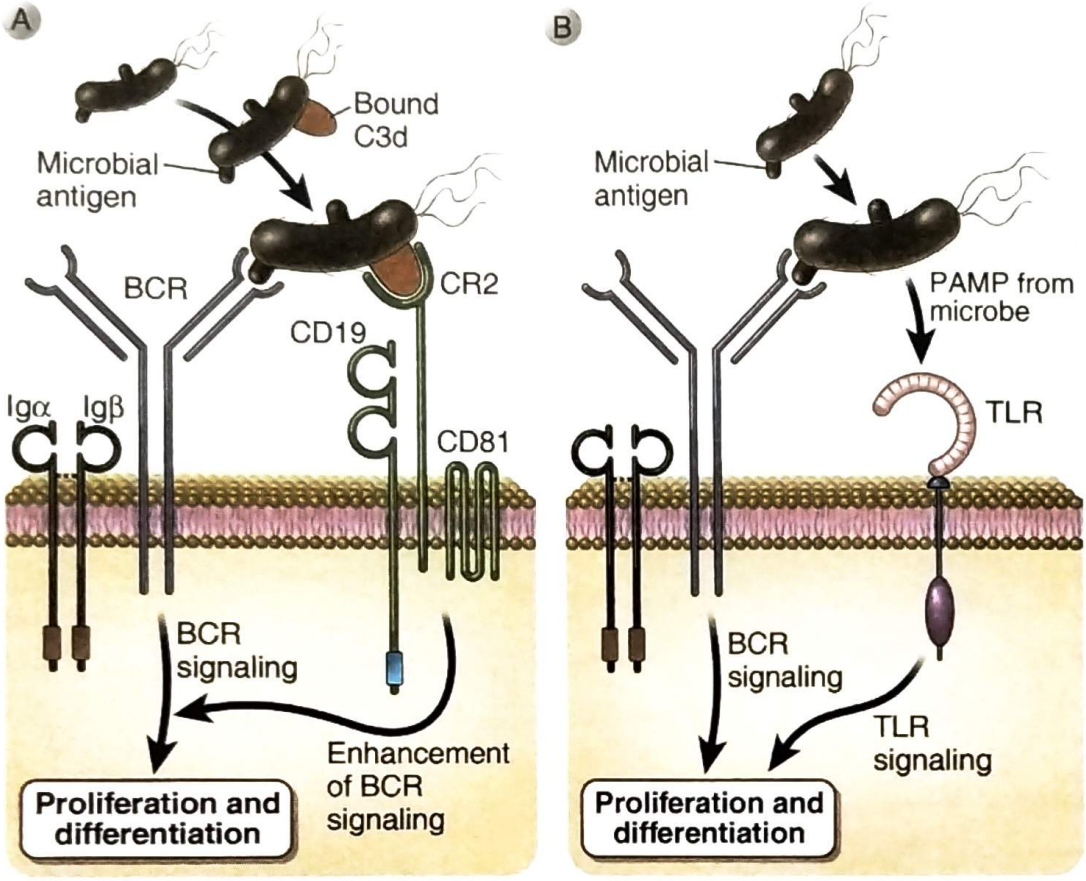
در همهٔ این موارد، ***آنتی‌ژنی که به سلول‌های B عرضه می‌شود به طور کلی در شکل دست‌نخورده و طبیعی خود می‌باشد و توسط سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن پردازش نشده است***. این نکته یکی از تمایزهای مهم بین اشکال آنتی‌ژن‌های شناسایی شونده توسط لنفوسیت‌های B و T می‌باشد (فصل ۶ را ببینید). اگرچه عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های B توسط ماکروفاژهای سینوسی زیر کپسولی، ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای طحال، و توسط سلول‌های دندریتیک (DC) در ناحیه مدولاری گره‌های لنفی در مدل‌های تجربی نشان داده است، ولی این که چگونه این سلول‌ها مانع گرفته‌شدن و تجزیهٔ آنتی‌ژن‌های پروتئینی که برداشت کرده‌اند، می‌شوند مشخص نیست.

فعال‌شدن سلول‌های B توسط آنتی‌ژن‌ها و سایر سیگنال‌ها

کمپلکس پذیرنده سلول B (BCR) از سلول‌های B بالغ متشکل از مولکول‌های Ig غشایی که به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند و پروتئین‌های همراه Igα و Igβ که سیگنال‌های فعال‌سازی سلول B را می‌رسانند، می‌باشد. کمپلکس BCR دو نقش کلیدی در پاسخ‌های سلول B دارد. اول اینکه اتصال آنتی‌ژن به پذیرنده، سیگنال‌های بیوشیمیایی به سلول‌های B مخابره می‌کند که فرآیند فعال‌شدن را آغاز می‌نماید. همان‌طور که بعداً شرح داده خواهد شد، سیگنالینگ با آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی مستقل از T قوی‌تر از با آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به T می‌باشد. سیگنال‌های بیوشیمیایی القا شده با آنتی‌ژن از طریق فسفریلاسیون تیروزین‌های موجود در ITAM درون مولکول‌های Igα و Igβ که توسط کیناز خانواده Src میانجی می‌شود، آغاز شده، و با فراخوانی و فعال‌سازی Syk ادامه می‌یابد (فصل ۷ را ببینید). دوم اینکه، BCR آنتی‌ژن متصل‌شده را وارد وزیکول‌های اندوزومی می‌کند و اگر آنتی‌ژن پروتئینی باشد، تبدیل به پپتیدهایی می‌شود که می‌توانند توسط مولکول‌های MHC کلاس II موجود بر سطح سلول‌های B، برای شناسایی توسط سلول‌های T یاریگر، عرضه شوند. این عملکرد عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های B بعداً در مفهوم فعال‌شدن وابسته به T سلول B شرح داده خواهد شد.

اگرچه شناسایی آنتی‌ژن می‌تواند پاسخ‌های سلول B را آغاز نماید، اما به تنهایی معمولاً جهت تحریک قابل توجه تکثیر و تمایز سلول B حتی برای آنتی‌ژن‌های مستقل از T کافی نمی‌باشد. به منظور القاء پاسخ‌های کامل، محرک‌های دیگری همچون پروتئین‌های کمپلمان، پذیرنده‌های شناساگر الگو و در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی، سلول‌های T یاریگر با اشغال BCR همکاری می‌نمایند (بعداً شرح داده خواهد شد).

فعال‌شدن سلول B توسط کمک پذیرندهٔ CR2 روی سلول‌های B که قطعات کمپلمان متصل شده به صورت کووالانت به آنتی‌ژن یا بخشی از کمپلکس‌های ایمنی حاوی آنتی‌ژن را شناسایی می‌نمایند، تسهیل می‌شود (شکل ۵,A-۱۲). سلول‌های B فولیکولی و سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای پذیرنده کمپلمان CR2 را بارز می‌کنند؛ میزان CR2 بر روی سلول‌های B ناحیهٔ حاشیه‌ای بسیار بالاتر است. میکروب‌ها در غیاب آنتی‌بادی‌ها، از طریق مسیرهای آلترناتیو، لکتین و در حضور آنتی‌بادی‌ها از طریق مسیر کلاسیک سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند (فصل ۴ و ۱۳ را ببینید). در تمامی این شرایط، قطعات کمپلمان تولید شده به میکروب‌ها متصل می‌شوند. یکی از این قطعات، که C3d نامیده می‌شود توسط CR2 شناسایی می‌شود، که



شکل ۵-۱۲. نقش پذیرنده‌های کمپلمان تیپ ۲ و TLR ها در فعال شدن سلول B. در پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها، فعال شدن سلول‌های B از طریق پذیرندهٔ سلول B (BCR)، توسط آنتی‌ژن پوشیده شده با کمپلمان که به BCR و پذیرندهٔ نوع ۲ کمپلمان (CR2) متصل می‌شود، افزایش می‌یابد **(A)** و همچنین فعال شدن TLR ها به طور همزمان روی سلول‌های B توسط مولکول‌های مشتق از میکروب (که به نام الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن [PAMPs] نامیده می‌شوند) اتفاق می‌افتد **(B)**.

قدرت انتقال سیگنال BCR را افزایش دهد و در نتیجه به عنوان یک کمک پذیرنده برای سلول‌های B عمل می‌نماید (فصل ۷ را ببینید). برخی پلی‌ساکاریدهای غیرمیکروبی نیز کمپلمان را از طریق مسیر آلترناتیو یا لکتین فعال می‌نمایند و به این دلیل است که چنین آنتی‌ژن‌هایی قادر به تحریک پاسخ‌های آنتی‌بادی بدون کمک سلول T هستند.

فرآورده‌های میکروبی، پذیرنده‌های شبه‌Toll (TLR) در روی سلول‌های B را اشغال می‌نمایند که اینها نیز فعال‌شدن سلول B را افزایش می‌دهند (شکل ۵-۱۲). سلول‌های B انسانی چندین TLR از جمله TLR5 که فلاژلین باکتریها را شناسایی می‌نماید؛ TLR7 اندوزومی، که RNA تک‌رشته‌ای را شناسایی می‌نماید و TLR9 که اختصاصی برای DNA غنی از CpG غیرمتیله در اندوزوم است، را بارز می‌کنند (فصل ۴ را ببینید). سلول‌های B موش (اما نه سلول‌های انسانی) همچنین TLR4 را بر سطح خود بیان می‌نمایند که لیپوپلی‌ساکارید (LPS) را شناسایی می‌نماید. این پذیرنده‌های شناساگر الگو، سیگنال‌هایی را فراهم می‌کنند که سیگنال‌هایی از کمپلکس BCR را در طی فعال شدن سلول B، افزایش داده یا با آن همکاری می‌کند. علاوه بر این، فعال‌شدن سلول‌های میلوئید از طریق پذیرنده‌های شناساگر الگو می‌تواند به طور غیرمستقیم فعال‌شدن سلول B را از طریق دو مسیر تحریک نماید. DCها فعال شده از طریق TLR ها به طور قابل توجهی در فعال‌شدن سلول T یاریگر مشارکت می‌نمایند، و سلول‌های یاریگر سلول‌های B را در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی تحریک می‌نمایند. سلول‌های میلوئید فعال شده به وسیله

TLR ها، سایتوکاین‌های APRIL (یک لیگاند القاکنندهٔ تکثیر) و BAFF (فاکتور فعال کنندهٔ سلول‌های B) را ترشح می‌نمایند که پاسخ‌های سلول B مستقل از T را تقویت می‌کنند.

برهم‌کنش انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها (ساختارهای چند ظرفیتی یا پروتئین‌ها) با BCR تکثیر و تمایز سلول B به روش‌های مختلف را آغاز می‌کند. سیگنال‌های BCR ممکن است برای زنده نگه داشتن سلول‌های B، القای تغییرات در بیان پذیرندهٔ کموکاین، و پیشبرد اندوسیتوز آنتی‌ژن کافی باشد (جدول ۱-۱۲). اهمیت انتقال سیگنال از طریق کمپلکس BCR جهت پاسخ‌های بعدی سلول‌ها ممکن است براساس ماهیت آنتی‌ژن تغییر کند. اکثر آنتی‌ژن‌های TI نظیر پلی‌ساکاریدها، حاوی اپی‌توپ‌های مشابه متعددی بر روی هر مولکول هستند. چنین آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی اگرچه مورد شناسایی لنفوسیت‌های T یاریگر قرار نمی‌گیرند ولی قادر به ایجاد اتصال متقاطع مؤثر در بین پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و آغاز پاسخ‌ها می‌باشند. برعکس، بسیاری از آنتی‌ژن‌های پروتئینی کروی که در شکل طبیعی وجود دارند، در هر مولکول فقط یک کپی از هر اپی‌توپ را ظاهر می‌کنند. بنابراین، چنین آنتی‌ژن‌های پروتئینی، در شکل تک‌ظرفیتی عملکردی خود، به طور هم زمان نمی‌توانند به چند مولکول Ig متصل شده و بین آنها اتصال متقاطع برقرار کنند؛ در نتیجه توانایی آنها در فعال‌کردن مستقیم BCR محدود است؛ آنها نمی‌توانند سیگنال‌هایی جهت تکثیر و تمایز سلول B را القاء نمایند. برخی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی احتمالاً به‌صورت آرایش‌های مولتی‌والان بر سطح میکروب‌ها یا سلول‌ها عرضه می‌شوند و یا ممکن است به علت مجتمع شدن (aggregated) به شکل مولتی‌والان در آیند. در این موارد، آنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌توانند تکثیر و تمایز سلول B را القا کنند.

پس از آنکه سلول‌های B اختصاصی، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌نمایند، مراحل بعدی در پاسخ‌های ایمنی هومورال بین پاسخ‌های وابسته به T و مستقل از T متفاوت می‌باشند. ما در ادامه فعال‌شدن سلول‌های B توسط آنتی‌ژن‌های پروتئینی و سلول‌های T یاریگر را شرح می‌دهیم.

جدول ۱-۱۲. تأثیرات درگیر شدن پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول B بر سطح سلول‌های B[a]

تغییر فنوتیپی	پیامد عملکردی
افزایش بروز CCR7	مهاجرت به سمت ناحیه سلول T
افزایش بروز کمک محرک‌های B7	توانایی بالا در فعال‌سازی سلول‌های T یاریگر
افزایش بروز پذیرنده‌ها برای سایتوکاین‌های سلول T	افزایش پاسخ‌گویی به سیگنال‌های سلول‌های T یاریگر
افزایش بروز پروتئین‌های ضد آپوپتوز	افزایش بقای سلول‌های B

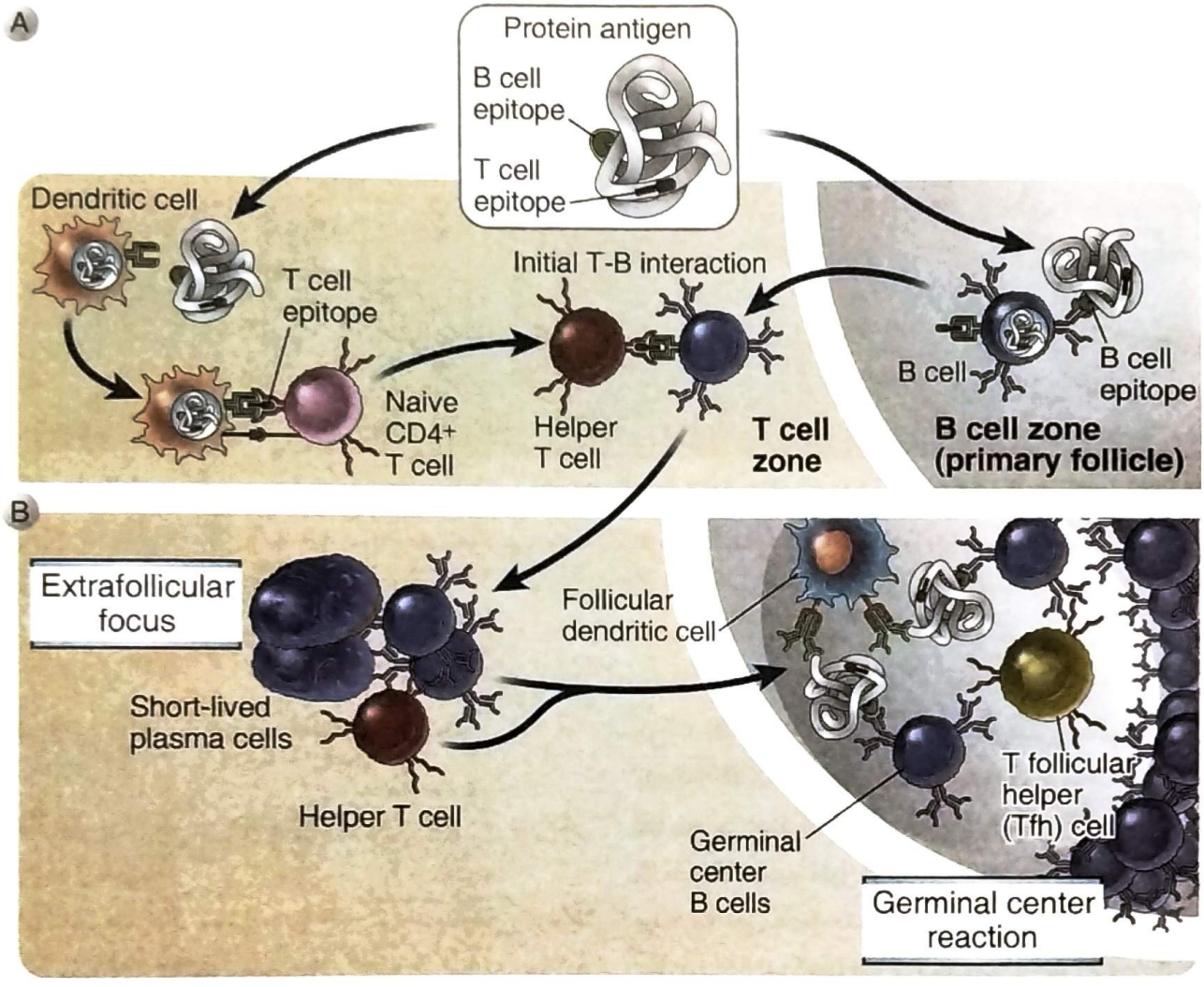
a. این تغییرات ممکن است توسط اتصال آنتی‌ژن‌های پروتئینی به پذیرنده سلول B القا گردند و آنها سلول‌های B را برای پاسخ‌گویی به کمک سلول T آماده می‌سازند. همچنین آنتی‌ژن‌های پروتئینی وارد سلول می‌شوند، پردازش شده، و به سلول‌های T یاریگر عرضه می‌گردند.

پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی

نقش کمکی لنفوسیت‌های T به وسیلهٔ آزمایشات انجام گرفته در اواخر دههٔ ۱۹۶۰ ثابت شده است، و در این آزمایش‌ها مشخص شد که پاسخ‌های آنتی‌بادی نیازمند همکاری بین سلول‌های B و سلول‌های T می‌باشند. این مطالعات تجربی کلاسیک از اولین دلایل در نشان دادن اهمیت تعامل بین دو جمعیت سلولی متفاوت در سیستم ایمنی بودند. بعداً ثابت شد که اکثر سلول‌های T یاریگر، لنفوسیت‌های $CD4^+$ $CD8^-$ می‌باشند که آنتی‌ژن‌های پپتیدی عرضه شده توسط مولکول‌های کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس II را شناسایی می‌نمایند. یکی از یافته‌های برجسته ایمونولوژی درک مکانیسم تعامل‌های بین سلول B و سلول T و اعمال سلول‌های T یاریگر در پاسخ‌های آنتی‌بادی می‌باشد.

ترتیب وقایع در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T

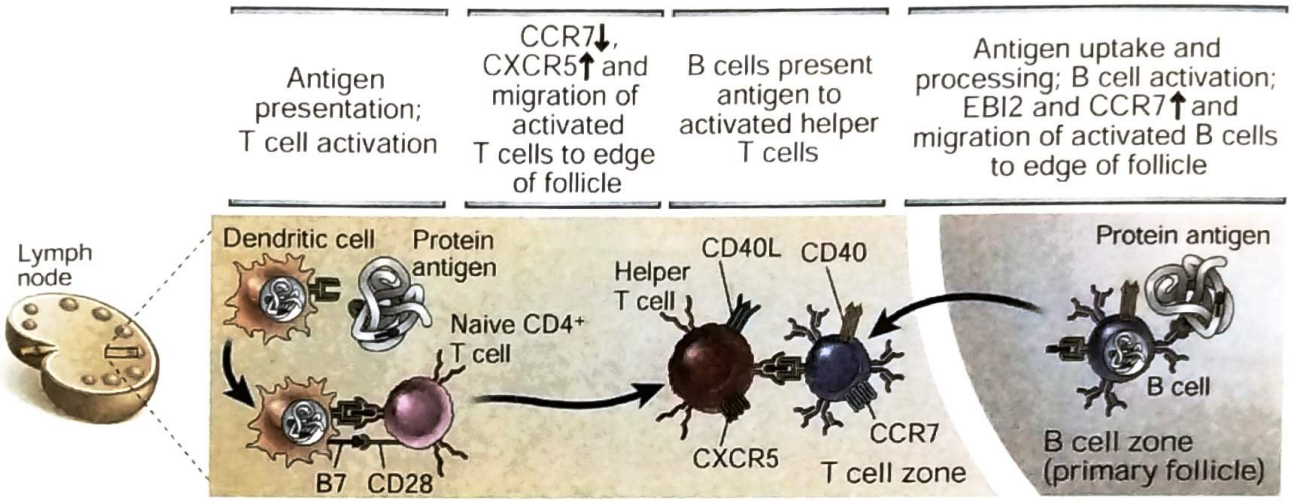
در اندام‌های لنفاوی ثانویه آنتی‌ژن‌های پروتئینی به وسیله لنفوسیت‌های B و T اختصاصی شناسایی شده و دو نوع سلول فعال شده با یکدیگر برهم‌کنش می‌کنند تا



شکل ۶-۱۲. ترتیب وقایع در پاسخ‌های ایمنی هومورال در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T.

A. پاسخ‌های ایمنی با شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های B و سلول‌های T $CD4^+$ آغاز می‌شوند. لنفوسیت‌های فعال شده به طرف همدیگر حرکت می‌کنند و در حد فاصل نواحی سلول B و T وارد واکنش متقابل می‌شوند. **B.** تکثیر و تمایز وابسته به T اولیهٔ سلول B منجر به تشکیل یک کانون خارج فولیکولی می‌شود، که در آن سلول‌های B تکثیر می‌کنند، متحمل ایزوتایپ سوئیچینگ می‌شوند، و به پلاسماسل‌ها (غالباً با عمر کوتاه) تمایز می‌یابند. برخی از سلول‌های T که در کانون خارج فولیکولی فعال شده‌اند به سلول‌های T یاریگر فولیکولار تبدیل شده و همراه با برخی سلول‌های B فعال شده، به منظور تشکیل یک مرکز زایگر به درون فولیکول‌ها باز می‌گردند. وقایع تأخیری در پاسخ‌های سلول B، در مراکز زایگر رخ می‌دهند و شامل موتاسیون سوماتیک و گزینش سلول‌های با میل پیوندی بالا (بلوغ میل پیوندی)، ایزوتایپ سوئیچینگ بیشتر، تولید سلول B خاطره‌ای و تولید پلاسماسل‌های با طول عمر طولانی می‌باشد، که در شکل‌های بعدی شرح داده می‌شود.

پاسخ‌های ایمنی هومورال آغاز شود (شکل ۶-۱۲). سلول‌های T $CD4^+$ بکر در ناحیه سلول T توسط آنتی‌ژن (به صورت پپتیدهای پردازش شده، همره با MHC) عرضه شده به وسیله DCها، فعال می‌شوند. سلول‌های B بکر در فولیکول‌ها توسط همان آنتی‌ژن (در شکل فضایی دست نخورده آن) که به آنجا منتقل شده است، فعال می‌شوند. سلول‌های T یاریگر فعال شده و سلول‌های B فعال شده به سمت یکدیگر مهاجرت کرده و در لبه‌های فولیکول با یکدیگر واکنش متقابل می‌دهند، جایی که پاسخ آنتی‌بادی اولیه ایجاد می‌شود. برخی از سلول‌های B و T فعال شده جهت تشکیل مراکز زایگر به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند که پاسخ‌های آنتی‌بادی تخصص یافته‌تری در آنجا القاء می‌شود. بعداً هر



شکل ۷-۱۲. مهاجرت سلول‌های B و سلول‌های T یاریگر و واکنش‌های متقابل سلول B – سلول T. سلول‌های B و T یاریگر فعال‌شده با آنتی‌ژن در پاسخ به سیگنال‌های کموکاین به سمت یکدیگر حرکت کرده و در لبه فولیکول‌های اولیه در مجاورت هم قرار می‌گیرند و با هم تماس برقرار می‌کنند. CD40L، لیگاند CD40.

یک از این مراحل با جزئیات بحث خواهند شد.

فعال‌شدن اولیه و مهاجرت سلول‌های T یاریگر و سلول‌های B

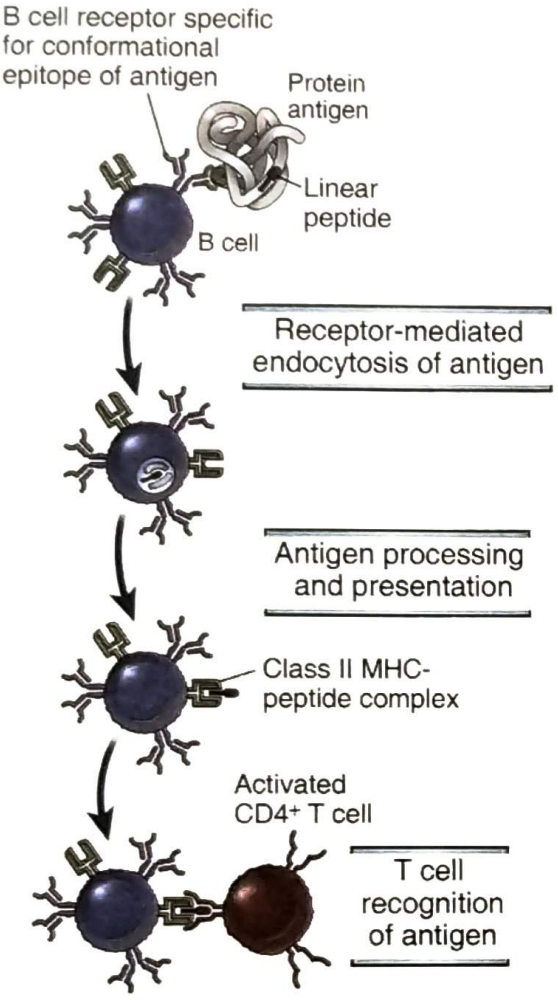
فعال‌شدن همزمان سلول‌های B و T اختصاصی، توسط یک آنتی‌ژن پروتئینی تغییراتی را القا می‌کند که موجب نزدیکی آن‌ها به یکدیگر می‌شود تا امکان این‌که سلول‌های B و T اختصاصی آنتی‌ژن در کنار هم قرار گرفته و با یکدیگر برهم‌کنش نمایند، افزایش یابد (شکل ۷-۱۲). فراوانی سلول‌های T و B بکر اختصاصی برای یک اپی‌توپ یک آنتی‌ژن، کم و در حدود ۱ در 10^5 تا 10^6 لنفوسیت می‌باشد؛ سلول‌های T و B اختصاصی باید همدیگر را پیدا کرده و به طور فیزیکی با یکدیگر واکنش دهند تا پاسخ‌های قوی آنتی‌بادی تولید شود. این مسأله تا حدودی با حرکت تنظیم شدهٔ سلول‌ها به دنبال شناسایی آنتی‌ژن انجام می‌شود. قبل از مواجهه با آنتی‌ژن، سلول‌های T بکر در ناحیه سلول T ساکن می‌شوند، به دلیل اینکه آنها پذیرندهٔ کموکاینی CCR7 بارز می‌کنند که به کموکاین‌های CCL19 و CCL21 که در این نواحی تولید می‌شوند، متصل می‌شود. سلول‌های B بکر درون فولیکول‌ها باقی می‌مانند زیرا آنها CXCR5 بارز می‌کنند که CXCL13 تولید شده توسط FDCها و دیگر سلول‌های درون فولیکول را شناسایی می‌کند (فصل ۲ را ببینید). پس از فعال‌شدن، سلول‌های T یاریگر CCR7 را کاهش تنظیمی نموده و بروز CXCR5 را افزایش می‌دهند که در نتیجهٔ آن سلول‌های T، در پاسخ به CXCL13، ناحیه سلول T را ترک کرده و به سمت فولیکول مهاجرت می‌نمایند. سلول‌های B از طریق کاهش بروز سطحی پذیرنده کموکاینی CXCR5 و افزایش بروز CCR7 به فعال‌سازی با واسطهٔ آنتی‌ژن BCR پاسخ می‌دهند. این سلول‌ها همچنین EBI2 را افزایش تنظیمی می‌دهند، EBI2 یک پذیرندهٔ جاذب شیمیایی می‌باشد که به لیگاندهای اکسی‌استرول [oxysterol] تولید شده در طول سطح مشترک ناحیه T و فولیکول پاسخ می‌دهد. (EBI2 به دلیل این که به عنوان یک ژن القا شده توسط ویروس Epstein-Barr کشف شد، به این نام نامیده می‌شود). بنابراین سلول‌های B فعال شده به واسطهٔ شیب غلظتی از CCL21 (لیگاند اصلی برای CCR7) و اکسی‌استرول به سمت ناحیه سلول T مهاجرت می‌کنند. نتیجه نهایی این تغییرات این است که لنفوسیت‌های B و T فعال شده با آنتی‌ژن، به سمت یکدیگر کشیده می‌شوند.

آنتی‌ژن‌های پروتئینی توسط سلول B به درون فرو برده می‌شوند و در شکلی که سلول‌های T یاریگر قادر به شناسایی آنها باشند، عرضه می‌شوند و این بیانگر مرحله بعدی در روند فعال‌شدن سلول B وابسته به T می‌باشد.

عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های B و اثر هاپتن ـ کریر

آنتی‌ژن‌های پروتئینی که توسط BCRهای اختصاصی آنتی‌ژن شناسایی شده‌اند، اندوسیتوز می‌شوند و برای تولید پپتیدهایی که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند پردازش شده و به سلول‌های $TCD4^+$ عرضه می‌گردند (شکل ۸-۱۲). این مسیر ارائه آنتی‌ژن از طریق MHC کلاس II به تفصیل در فصل ۶ آمده است، پپتیدهایی که توسط سلول B به سلول T یاریگر عرضه می‌شوند همان پپتیدهایی هستند که در آغاز، یعنی زمانی که به وسیله DCها در ناحیه سلول T ارائه می‌شدند، سلول $T\ CD4^+$ بکر را فعال کرده‌اند. به دلیل این که BCR یک اپی‌توپ از پروتئین دست نخورده را با میل پیوندی بالا شناسایی می‌نماید، سلول‌های B اختصاصی با کارایی بیشتر (یعنی در غلظت‌های خیلی پایین‌تر) در مقایسه با سایر سلول‌های B که برای آنتی‌ژن اختصاصی نیستند، به این آنتی‌ژن متصل می‌شود. بنابراین، سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن همچنین در عرضه پپتیدهای مشتق از آن آنتی‌ژن بسیار کارآمدتر از سایر سلول‌های B که پذیرنده‌های غشایی برای آن آنتی‌ژن را بارز نمی‌کنند، می‌باشند. این موضوع به آن علت است که سلول‌های B اختصاصی برای یک آنتی‌ژن، قادرند به بهترین شکل با سلول‌های T یاریگر اختصاصی برای آن آنتی‌ژن برهم‌کنش دهند و سیگنال‌های کمکی را دریافت کنند، در حالی که سلول‌های B با سایر BCRها در یک حالت خاموش باقی می‌مانند.

در یک پاسخ سلول B وابسته به سلول T به یک آنتی‌ژن پروتئینی اختصاصی، حداقل دو اپی‌توپ مختلف از پروتئین در این روند شرکت می‌کنند: یک اپی‌توپ سطحی روی پروتئین دست نخورده توسط یک سلول B با ویژگی بالا تشخیص داده می‌شود و یک اپی‌توپ پپتیدی خطی که ممکن است در هر بخشی از پروتئین دست نخورده باشد، متعاقباً توسط پروتئولیز آزاد می‌شود، به مولکول MHC-II متصل و توسط سلول‌های T یاریگر شناسایی می‌شود (شکل ۸-۱۲ را ببینید). آنتی‌بادی‌هایی که سرانجام ترشح می‌شوند اغلب اختصاصی برای شاخص‌های فضایی آنتی‌ژن دست نخورده هستند زیرا Ig غشایی بر سطح سلول B قادر به اتصال به اپی‌توپ‌های فضایی پروتئین‌ها می‌باشد و Ig



شکل ۸-۱۲. عرضهٔ آنتی‌ژن توسط سلول B به سلول‌های T یاریگر. آنتی‌ژن‌های پروتئینی شناسایی شده توسط ایمونوگلبولین غشایی اندوسیتوز شده و پردازش می‌شوند و قطعات پپتیدی همراه با مولکول‌های کمپلکس سازگاری بافتی (MHC) کلاس II عرضه می‌شوند. سلولهای T یاریگر، کمپلکس‌های پپتید ـ MHC را روی سلول‌های B شناسایی کرده و سپس پاسخهای سلولهای B را تحریک می‌نمایند.

مشابهی توسط پلاسماسل‌های مشتق از آن سلول‌های B ترشح می‌شود. این ویژگی شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های B، ویژگی دقیق پاسخ آنتی‌بادی را تعیین می‌کند و مستقل از این واقعیت است که سلول‌های T یاریگر فقط اپی‌توپ‌های خطی پپتیدهای پردازش شده را شناسایی می‌کنند. در واقع، یک لنفوسیت B اختصاصی یک اپی‌توپ دست نخورده، ممکن است به یک پروتئین متصل شده و آن را اندوسیتوز نماید و پپتیدهای مختلف متعددی که به MHC

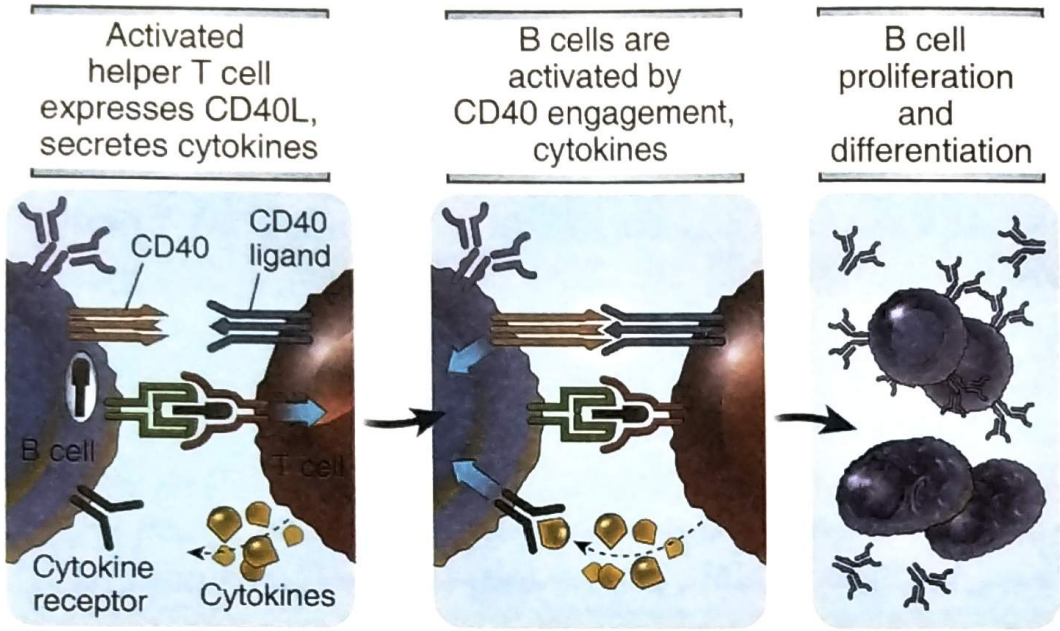
کلاس II متصل هستند را به سلول‌های T یاریگر مختلفی عرضه کنند، اما پاسخ آنتی‌بادی حاصله اختصاصی برای همان پروتئین دست نخورده باقی می‌ماند.

اصول ذکر شده در مورد همکاری سلول T-B، به توضیح پدیده‌ای به نام اثر **هاپتن ـ کریر** (Hapten-Carrier effect) کمک می‌کند. هاپتن‌هایی نظیر دی‌نیتروفنل (dinitrophenol)، مواد شیمیایی کوچکی هستند که می‌توانند توسط آنتی‌بادی‌های اختصاصی شناسایی شوند ولی به تنهایی ایمنی‌زا نیستند. با این حال، اگر هاپتن‌ها به پروتئین‌هایی که به عنوان کریر عمل می‌کنند، متصل شوند، کونژوگه‌های حاصل می‌توانند پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر هاپتن‌ها را القاء کنند. هاپتن‌ها معادل اپی‌توپ‌های فضایی هستند که توسط سلول‌های B در یک پاسخ وابسته به T به هر آنتی‌ژن پروتئینی، شناسایی می‌شوند. بررسی پاسخ‌های آنتی‌بادی به کونژوگه‌های هاپتن ـ کریر از اولین مشاهداتی بود که نشان داد چطور عرضهٔ آنتی‌ژن توسط لنفوسیت‌های B در تکامل پاسخ‌های ایمنی هومورال شرکت می‌کند. پاسخ‌های آنتی‌بادی ضد هاپتن که به وسیلهٔ کونژوگه‌های هاپتن ـ پروتئین ایجاد شده‌اند دارای سه مشخصه مهم هستند: اول، چنین پاسخ‌هایی به همکاری سلول‌های B اختصاصی برای هاپتن و سلول‌های T یاریگر ویژهٔ پروتئین (کریر) نیاز دارند. دوم، به منظور تحریک یک پاسخ، قسمت‌های هاپتن و کریر باید به طور فیزیکی به همدیگر متصل شده باشند و نمی‌توان آنها را به طور جداگانه به کار برد. سوم، واکنش متقابل، محدود به MHC کلاس II است؛ بدین معنی که سلول‌های T یاریگر فقط با آن دسته لنفوسیت‌های B همکاری می‌کنند که مولکول‌های MHC-II مشابه آنهایی که دخیل در فعال‌شدن اولیه سلول‌های T بکر توسط DCها هستند را بارز می‌نمایند. تمام این ویژگی‌های پاسخ‌های آنتی‌بادی به کونژوگه‌های هاپتن ـ پروتئین را می‌توان از طریق اعمال عرضه کنندگی آنتی‌ژن لنفوسیت‌های B، تفسیر کرد. سلول‌های B اختصاصی هاپتن از طریق شاخص هاپتنی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند، کونژوگهٔ هاپتن ـ کریر را اندوسیتوز کرده اجزای پروتئین را هضم می‌کند، و پپتیدهای مشتق شده از پروتئین کریر را به لنفوسیت‌های T یاریگر اختصاصی کریر عرضه می‌کنند (شکل ۸-۱۲). بنابراین، دو لنفوسیت همکار، اپی‌توپ‌های مختلف همان آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند. هاپتن مسئول فروبردن پروتئین کاریر به داخل لنفوسیت B است و بیانگر آن است که چرا هاپتن و کریر باید از لحاظ فیزیکی به هم مرتبط باشند. برهم‌کنش سلول‌های T با سلول‌های B محدود به MHC می‌باشد، زیرا سلول‌های T پپتیدهای وابسته به MHC خودی را شناسایی می‌کنند.

ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی هومورال در مقابل کونژوگه‌های هاپتن ـ کریر، برای تمام آنتی‌ژنهای پروتئینی که در آنها یک شاخص داخلی، معمولاً یک شاخص فضایی دست نخورده، توسط سلولهای B (و در نتیجه مشابه هاپتن است) شناسایی می‌شود و شاخص دیگر به شکل پپتید خطی متصل به کلاس MHC II، توسط سلولهای T یاریگر مورد شناسایی قرار می‌گیرد (و مشابه پپتید مشتق از پروتئین کریر است) صدق می‌کند. اثر هاپتن ـ کریر پایهٔ تکامل واکسن‌های کونژوگه علیه باکتری‌های کپسول‌دار می‌باشد؛ این واکسن‌ها دارای اپی‌توپ‌های کربوهیدراتی هستند که توسط سلول‌های B شناسایی می‌شوند و متصل به پروتئین‌هایی است که توسط سلول T شناسایی می‌شوند که بعداً در این فصل شرح داده می‌شود.

نقش واکنش متقابل CD40: CD40L در فعال شدن سلول B وابسته به T

سلول‌های T یاریگر پس از فعال‌شدن، لیگاند CD40 (CD40L) را بارز می‌نمایند که پذیرندهٔ خود یعنی CD40 را روی سلول‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن اشغال می‌کند، و تکثیر و تمایز اولیه سلول B در کانون‌های خارج فولیکولی و سپس در مراکز زایگر را القا می‌نماید (شکل ۹-۱۲). CD40 یک عضو از ابرخانوادهٔ پذیرنده فاکتور نکروزدهندهٔ تومور (TNF) می‌باشد (فصل ۱۰ را ببینید). لیگاند آن CD40L (CD154) یک پروتئین غشایی تریمر است که مشابه TNF می‌باشد. CD40 به طور ذاتی بر سطح سلول‌های B بارز می‌شود و CD40L بر سطح سلول‌های T یاریگر که اخیراً توسط آنتی‌ژن و کمک‌محرک‌ها فعال شده‌اند، بروز می‌کند. هنگامی که این سلول‌های T یاریگر فعال شده با سلول‌های B عرضه کننده آنتی‌ژن به طور فیزیکی واکنش متقابل بدهند، CD40L، به CD40 سطح سلول‌های B متصل می‌شود. این اتصال به



شکل ۹-۱۲. مکانیسم‌های فعال‌شدن سلول B با واسطهٔ سلول T یاریگر. سلول‌های T یاریگر که با شناسایی آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط سلول‌های B فعال شده‌اند لیگاند CD40 (CD40L) را بیان می‌کند که به CD40 روی سلول‌های B متصل شده و تکثیر و تمایز سلول B را تحریک می‌کند. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های T یاریگر همچنین با پاسخ‌های سلول B مرتبط هستند.

تغییر شکل فضایی تریمرهای از پیش تشکیل شده CD40 می‌انجامد که همراهی پروتئین‌های سیتوزولی که TRAFs (فاکتورهای همراه با پذیرنده TNF [TNF receptor-associated factors]) نامیده می‌شوند را با دومین‌های سیتوپلاسمی CD40 القاء می‌کند. TRAFهای فراخوانده شده به طرف CD40، آبشارهای آنزیمی را آغاز می‌کنند که منجر به فعال‌شدن و جابجایی فاکتورهای نسخه‌برداری همچون NF-κB (فاکتور هسته‌ای κB) و AP-1 (پروتئین فعال کننده ۱) به هسته می‌شوند که در مجموع تکثیر سلول B را تحریک می‌کنند و سنتز و ترشح Ig را افزایش می‌دهند. مسیرهای انتقال سیگنال مشابهی به وسیلهٔ پذیرنده‌های TNF فعال می‌شوند (فصل ۷ را ببینید). سیگنال‌های القا شده توسط CD40 برای واکنش‌های بعدی مرکز زایگر ضروری هستند، چنانچه بعداً بحث خواهد شد. همچنین، در فعال‌شدن DC و ماکروفاژ با واسطه سلول T نیز، واکنش متقابل CD40L سطح سلول‌های T فعال با CD40 سطح DCها و ماکروفاژها شرکت دارد (فصل ۶ و ۱۰ را ببینید).

موتاسیون‌هایی در ژن CD40L باعث بیماری با نام **سندرم افزایش IgM (hyper-IgM syndrome) وابسته به X** می‌شود که با واسطهٔ نقایصی در تولید آنتی‌بادی، به خصوص ایزوتیپ سوئیچینگ، و بلوغ میل پیوندی، و نقص در ایمنی با واسطهٔ سلول تشخیص داده می‌شود (فصل ۲۱ را ببینید). ناهنجاری‌های مشابهی در موش‌های حذف ژن شده CD40 یا CD40L مشاهده می‌شود. جالب توجه است که یک ویروس DNAدار به نام اپشتاین‌بار ویروس (EBV)، سلول‌های B انسان را آلوده کرده و تکثیر آنها را القاء می‌نماید. این امر منجر به فناناپذیری سلول‌ها و گسترش لنفوماها (lymphomas) می‌گردد. دم سیتوپلاسمی یک پروتئین از EBV به نام LMP1 (Latent membrane protein 1) با مولکول‌های TRAF همراه می‌شوند که در دومین سیتوپلاسمی CD40، وجود دارد و این امر، تکثیر سلول B را به طور مشخصی تحریک می‌کند. بنابراین، LMP1 این ویروس از نظر عملکرد همسان مولکول انتقال‌دهندهٔ سیگنال در سلول B در شرایط فیزیولوژیک می‌باشد و EBV ظاهراً یک مسیر طبیعی فعال‌شدن لنفوسیت B را به منظور افزایش بقا و تکثیر سلول‌هایی که ویروس می‌تواند در آنها تکثیر یابد، انتخاب می‌کند.

جدول ۲-۱۲. پاسخ‌های سلول B خارج فولیکولی و سلول B مرکز زایگر

ویژگی	پاسخ مرکز زایگر	پاسخ خارج فولیکولی
مکان	مراکز زایگر از فولیکول‌های ثانویه	طناب‌های مرکزی غدد لنفاوی و محل‌های اتصال ناحیه سلول T و پولپ قرمز طحال
سیگنال‌های CD40	ضروری	ضروری
یاری سلول T تخصص یافته	سلول‌های Tfh در مرکز زایگر	سلول‌های T یاریگر خارج فولیکولی
بروز AID	بلی	بلی
ایزوتیپ سوئیچینگ	بلی	بلی
هیپرموتاسیون سوماتیک	به میزان زیاد	به میزان کم
بلوغ میل پیوندی آنتی‌بادی	زیاد	کم
سلول‌های B تا انتها تمایز یافته	پلاسماسل‌ها با عمر طولانی که به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند و سلول‌های خاطره‌ای	پلاسماسل‌ها با عمر کوتاه (طول عمر حدود ۳ روز)
فاکتورهای نسخه‌برداری فعال در سلول‌های B	BCL-6	BLIMP-1

AID, activation-induced cytodine deaminase; BCL-6, B cell lymphoma 6; BLIMP-1, B lymphocyte-induced maturation protein 1; Tfh, follicular helper T cell.

علاوه بر CD40L روی سلول‌های T یاریگر که سلول‌های B را فعال می‌کند، سلول‌های T یاریگر همچنین سایتوکاین‌هایی ترشح می‌نمایند که در پاسخ سلول B مشارکت می‌کنند. سایتوکاین‌های مشتق از سلول T برای واکنش‌های مرکز زایگر ضروری می‌باشند، که بعداً شرح داده می‌شود. همچنین چندین سایتوکاین در مراحل اولیه تکثیر و تمایز سلول B مشارکت می‌کنند اما مشخص نمی‌باشد که آیا در حقیقت آنها برای این پاسخ‌ها ضروری هستند یا خیر.

بعد از برهم‌کنش اولیه سلول‌های T یاریگر فعال با سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن در حد فاصل فولیکول و ناحیه سلول T، فعالسازی بعدی سلول‌های B به وسیلهٔ سلول‌های T یاریگر می‌تواند در دو جایگاه مختلف رخ دهد. یکی خارج از فولیکول‌ها در یک کانون خارج فولیکولی (extrafolicular focus) و دیگری در مراکز زایگر فولیکول‌ها. ماهیت پاسخ سلول B در این مناطق متفاوت می‌باشد (جدول ۲-۱۲).

فعال‌شدن خارج فولیکولی سلول B

فعال شدن سلول B در کانون خارج فولیکولی یک پاسخ آنتی‌بادی اولیه به آنتی‌ژن‌های پروتئینی را فراهم می‌کند و واکنش مرکز زایگر متعاقب را موجب می‌شود. در کانون خارج فولیکولی فعال‌شدن سلول B وابسته به T، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی پایین ایجاد می‌کنند که می‌توانند گردش کرده و گسترش یک عفونت را محدود کنند. هر کدام از چنین کانون‌هایی ممکن است حاوی ۲۰۰-۱۰۰ پلاسماسل ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی باشند. در طحال کانون‌های خارج فولیکولی در قسمت‌های خارجی غلاف لنفاوی اطراف شریانچه‌ای (periarteriolar lymphoid sheath [PALS]) که غنی از سلول T است، یا بین ناحیه سلول T و پولپ قرمز تشکیل می‌گردند و این مجموعه‌های سلولی همچنین کانون‌های PALS (PALS foci) نامیده می‌شوند. کانون‌های وابسته به T مشابهی در طناب‌های مرکزی (medullary cord) غده‌های لنفاوی مشاهده می‌شود.

سلول‌های B که به وسیلهٔ سلول‌های T یاریگر از طریق CD40L در کانون خارج فولیکولی فعال شده‌اند متحمل ایزوتایپ سوئیچینگ می‌شوند. در واقع، کانون خارج فولیکولی محلی است که اغلب ایزوتایپ سوئیچینگ در طی پاسخ‌های

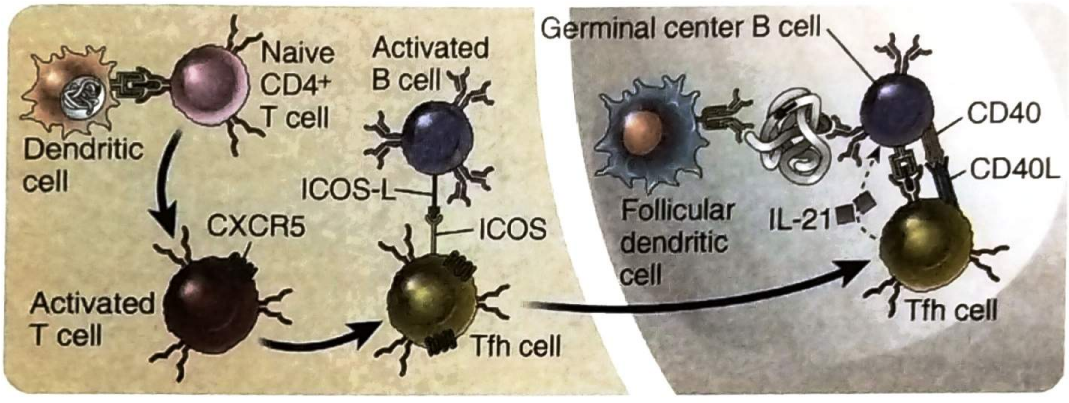
آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی در آن رخ می‌دهد. سلول‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی، شامل پلاسمابلاست‌ها و پلاسماسل‌های بافتی هستند، که در کانون‌های خارج فولیکولی تولید می‌شوند اغلب دارای طول عمر کوتاه می‌باشند و این سلول‌ها توانایی مهاجرت به مکان‌های دوردست همچون مغز استخوان را کسب نمی‌نمایند. مقدار کمی از آنتی‌بادی تولید شده در این کانون‌ها در تشکیل کمپلکس‌های ایمنی (که حاوی آنتی‌ژن، آنتی‌بادی و احتمالاً کمپلمان می‌باشند) مشارکت می‌نماید، این کمپلکس‌ها به وسیلهٔ سلول‌های دندریتیک فولیکولار در فولیکول‌های لنفاوی به دام انداخته می‌شوند. سلول‌های دندریتیک فولیکولار سپس کموکاین‌هایی احتمالاً در پاسخ به کمپلکس‌های ایمنی آزاد می‌کنند که تعداد کمی (غالباً یک یا دو عدد) سلول‌های B فعال شده را از کانون خارج به داخل فولیکول‌ها هدایت می‌کند تا واکنش مراکز زایگر را آغاز نمایند. پاسخ خارج فولیکول همچنین به تولید **سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh)** کمک می‌کند که به فولیکول‌ها مهاجرت کرده و برای تشکیل مراکز زایگر مورد نیاز می‌باشد.

سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh)

طی ۷-۴ روز پس از برخورد با آنتی‌ژن، سلول‌های B فعال شده اختصاصی آنتی‌ژن در خارج از فولیکول، برخی سلول‌های T از قبل فعال شده را برای تمایز به سلول‌های Tfh القاء می‌کنند، که این سلول‌های Tfh پذیرنده کموکاینی CXCR5 را به میزان زیادی بارز می‌کنند و توسط کموکاین CXCL13 به داخل فولیکول‌های لنفاوی کشیده می‌شوند. این کموکاین لیگاند CXCR5 بوده و در شکل‌گیری و عملکرد مرکز زایگر نقش مهمی را ایفا می‌کند. سلول‌های Tfh علاوه بر CXCR5، ICOS (inducible costimulator)، PD1 (Programmed death-1)، سایتوکاین IL-21 و فاکتور نسخه‌برداری BCL-6 را بارز می‌کنند. سلول‌های Tfh فنوتیپی دارند که آنها را از زیر رده‌های Th1، Th2 و Th17 سلول‌های T اجرایی که در فصل ۱۰ توضیح داده شدند، متمایز می‌سازد.

تمایز سلول‌های Tfh از سلول‌های $CD4^+$ T بکر به دو مرحله نیازمند است: فعال‌شدن اولیه توسط DCهای عرضه کننده آنتی‌ژن و فعال‌شدن بعدی توسط سلول‌های B (شکل ۱۰-۱۲). انتخاب بین سرنوشت Th1، Th2 یا Th17 از یک طرف و یا سرنوشت Tfh از طرف دیگر تا حدی به قدرت واکنش متقابل اولیه بین کمپلکس‌های پپتید ـ MHC کلاس II روی DCها و پذیرنده سلول T (TCR) روی سلول‌های $CD4^+$ T بکر بستگی دارد. فعالسازی قوی TCR توسط DCها، با تقویت بروز سرکوبگر نسخه‌برداری BCL-6 و کاهش میزان زنجیره α پذیرنده IL-2 (IL-2R)، موجب القا سلول‌های Tfh می‌شود. این بروز اولیه BCL-6 به همراه سیگنالینگ ضعیف از IL-2R، مانع به دست آمدن سرنوشت سلول Th1، Th2 یا Th17 می‌شود. برخی از این سلول‌های T فعال شده شروع به بروز CXCR5 می‌کنند، و تمایز نهایی آنها به سلول‌های Tfh به برهمکنش با سلول‌های B فعال شده نیاز دارد. تعدادی از مولکول‌های روی سلول‌های B و سلول‌های T یاریگر نقش‌های کلیدی در تولید سلول‌های Tfh دارند. اتصال مولکول کمک تحریکی لیگاند ICOS روی سلول B فعال شده به رسپتور آن، ICOS (عضوی از خانوادهٔ CD28) روی سلول‌های T، موجب تمایز سلول‌های T به سلول‌های Tfh می‌شود. تولید Tfh به واکنش‌های متقابل بین سلول‌های B فعال شده و سلول‌های T یاریگر که توسط اعضای خانواده SLAM میانجی‌گری می‌شود، نیز وابسته می‌باشد. یک مولکول انتقال سیگنال که با پروتئین‌های خانوادهٔ SLAM در سلول Tfh همراه می‌شود، پروتئین همراه با SLAM (SAP) نامیده می‌شود؛ انتقال سیگنال از طریق SAP، تنظیم کننده‌های نسخه‌برداری به خصوص BCL-6 که مورد نیاز برای تکامل Tfh است، را پایدار می‌نماید. SAP در افراد مبتلا به سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X (XLP)، موتاسیون یافته است که همراه با نقایصی در پاسخ‌های آنتی‌بادی و سلول T سیتوتوکسیک می‌باشد (فصل ۲۱ را ببینید).

سایتوکاین شاخص تولید شده توسط سلول‌های Tfh، IL-21 می‌باشد. این سایتوکاین جهت توسعه مرکز زایگر مورد نیاز است و همچنین در تولید پلاسماسل‌ها در واکنش مرکز زایگر مشارکت می‌نماید. IL-21 ترشح شده توسط سلول‌های Tfh وقایع گزینش سلول B در مرکز زایگر و تمایز سلول‌های B فعال شده به پلاسما بلاست‌ها را تسهیل می‌کند. علاوه بر IL-21، سلول‌های Tfh سایتوکاین‌های دیگری از جمله



شکل ۱۰-۱۲. تولید سلول‌های T یاریگر فولیکولار. تولید سلول‌های T یاریگرفولیکولار (Tfh) به فعال‌شدن متوالی سلول‌های T، نخست توسط سلول‌های دندریتیک و سپس توسط سلول‌های B فعال شده وابسته است. واکنش‌های متقابل کمک محرک القاشونده (ICOS) - لیگاند ICOS (ICOS-L) برای تمایز سلول Tfh ضروری می‌باشند. سلول‌های Tfh تمایز یافته به مراکز زایگر مهاجرت کرده که در آنجا سلول‌های B را فعال می‌کنند. IL، اینترلوکین

IL-4 و IL-13 و همچنین احتمالاً میزان کمتری از IFN-γ را ترشح می‌کنند، نقش برخی از این سایتوکاین‌ها در ایزوتیپ سوئیچینگ مشخص شده است، که جلوتر بحث خواهد شد. برخی سلول‌ها Tfh خارج فولیکولی می‌توانند سایتوکاین‌هایی نظیر IL-4 و IL-21 تولید کنند که منجر به تحریک ایزوتایپ سوئیچینگ در خارج از مرکز زایگر (که به طور خلاصه شرح داده شد)، می‌شوند.

واکنش مرکز زایگر

وقایعی که مشخصهٔ پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر می‌باشند، شامل بلوغ میل پیوندی، تولید پلاسماسل با عمر طولانی و سلول‌های B خاطره‌ای، و ایزوتایپ سوئیچینگ مستمر می‌باشند که در ساختارهای سازمان یافته به نام مراکز زایگر اتفاق می‌افتد که در فولیکول‌های لنفی و در طی پاسخ‌های ایمنی وابسته به T ایجاد می‌شوند. فرآیند پیچیدهٔ تمایز سلول B و انتخاب سلول‌های با پذیرندهٔ آنتی‌ژنی با بالاترین میل پیوندی که در این مکان‌ها رخ می‌دهد به نام واکنش مرکز زایگر نامیده می‌شود.

مراکز زایگر در اندام‌های لنفاوی ثانویه حدود ۷-۴ روز پس از شروع یک پاسخ سلول B وابسته به T ایجاد می‌شوند. مدت‌ها قبل از این که اهمیت عملکردی این ساختار آناتومیک مشخص شود، این ساختار توسط مورفولوژیست‌ها به نام مرکز زایگر (germinal center) نامیده شد، زیرا حضور تعداد زیاد اشکال میتوزی در این ناحیه نشان‌دهندهٔ این است که سلول‌های جدید در آنجا تولید می‌شود یا شروع به رشد می‌کنند ("germinated") مراکز زایگر از دو ناحیه مجزا تشکیل شده‌اند: یک **ناحیه تاریک (dark zone)**، که دارای جمعیت متراکمی از سلول‌های B است که به سرعت تکثیر می‌شوند و در برش‌های بافتی رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسیلین، تاریک دیده می‌شوند؛ و یک ناحیهٔ روشن **(light zone)**، که در آن سلول‌های B با میل پیوندی بالا برای بقا انتخاب می‌شوند و تمایز بیشتری می‌یابند اما بسیاری از سلول‌ها می‌میرند، به همین دلیل، این ناحیه با همان رنگ به طور ضعیفی رنگ می‌گیرد (شکل ۱۱-۱۲). ترکیب سلولی این نواحی متفاوت است. سلول‌های Tfh فقط در ناحیهٔ روشن حضور دارند. ناحیه روشن همچنین حاوی یک نوع سلول استرومایی به نام سلول دندریتیک فولیکولی **(FDC)** نیز می‌باشد. FDCها از پیش‌سازهای مغز استخوان منشأ نگرفته‌اند و از لحاظ تکاملی به سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی مرتبط هستند. آنها تنها در فولیکول‌های لنفاوی یافت می‌شوند و پذیرنده‌های کمپلمان (CR1، CR2 و CR3) و پذیرنده‌های Fc را بارز می‌کنند. تمام این مولکول‌ها در عرضه آنتی‌ژن‌ها برای گزینش سلول‌های B مرکز زایگر نقش دارند که بعداً شرح داده می‌شوند. FDCها مولکول‌های MHC کلاس II را بارز نمی‌کنند و علیرغم

نامشان، از DCهای بارزکننده MHC کلاس II که پپتیدها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌نمایند، متفاوت می‌باشند. زوائد سیتوپلاسمی طویل FDCها یک شبکهٔ توری مانند (meshwork) را تشکیل می‌دهند که مراکز زایگر در اطراف آن شکل می‌گیرند.

واکنش مرکز زایگر شامل مراحل متوالی می‌باشد (شکل ۱۲-۱۲).

۱. شکل‌گیری مرکز زایگر توسط سلول‌های Tfh: واکنش مرکز زایگر با مهاجرت سلول‌های Tfh به درون فولیکول آغاز می‌گردد، این مهاجرت توسط کموکاین CXCL13 که به CXCR5 سطح سلول‌های T متصل می‌شود، هدایت می‌شود.

۲. ورود سلول‌های B به درون GC: سلول‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن که از طریق برهمکنش‌های CD40L-CD40 در کانون خارج فولیکولی فعال شده‌اند، EBI_2 را تنظیم کاهشی می‌دهند و به درون فولیکول حرکت می‌کنند تا مرکز زایگر را تشکیل دهند. هر مرکز زایگر شامل سلول‌های B می‌باشد که از تعداد کمی تا حدود ۱۰۰ کلون اختصاصی آنتی‌ژن منشأ گرفته‌اند. کلون‌های مختلف سلول B اختصاصی آنتی‌ژن می‌توانند به سلول‌های B خاطره‌ای و پلاسماسل‌های با عمر طولانی تکامل یابند.

۳. تکثیر سلول B: سلول‌های B که توسط سلول‌های Tfh از طریق برهم‌کنش‌های CD40L-CD40 تحریک شده‌اند، به طور متوالی تکثیر می‌شوند، و ناحیه تاریک مرکز زایگر را تشکیل می‌دهند. زمان دو برابر شدن این سلول‌های B در حال تکثیر درون مرکز زایگر بین ۶ تا ۱۲ ساعت تخمین زده می‌شود، بنابراین یک لنفوسیت منفرد، در طی ۵ روز می‌تواند به تعداد زیاد ۵۰۰۰ اخلاف تبدیل شود.

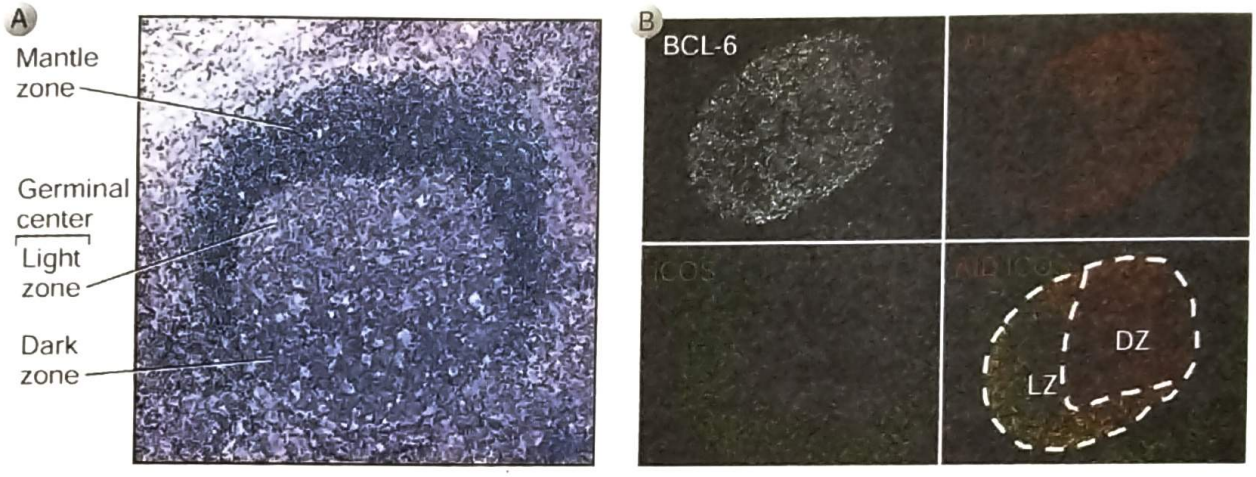
۴. موتاسیون‌های سوماتیک در ژن‌های Ig: ژن‌های IgV در سلول‌های B در حال تکثیر ناحیه تاریک در بخشی از یک روند به نام هایپرموتاسیون سوماتیک، جهش می‌یابند. این روند توسط آنزیم سیتیدین دآمیناز القاشده توسط فعال‌شدن (AID) [activation-induced cytidine deaminase] که در سلول‌های B ناحیه تاریک بروز بالایی دارد، آغاز می‌گردد. مکانیسم‌های جهش سوماتیک جلوتر شرح داده شده است.

۵. مهاجرت سلول B درون GC: پس از چندین تقسیم، سلول‌های B ناحیهٔ تاریک تقسیم را متوقف می‌کنند و بروز پذیرندهٔ کموکاینی CXCR4 را خاموش می‌کنند. لیگاند CXCR4، CXCL12، در ناحیه تاریک فراوانی بیشتری نسبت به ناحیه روشن دارد. از دست دادن بروز CXCR4 منجر به مهاجرت این سلول‌های B بسیار جهش یافته و غیرتقسیم شونده به ناحیه روشن مجاور که شامل سلول‌های Tfh و FDCها می‌باشد، می‌شود. این سلول‌های B غیرتقسیم شوندهٔ ناحیهٔ تاریک همچنان CXCR5 را بارز می‌نمایند و به سمت غلظت بالاتر CXCL13 درون ناحیه روشن کشیده می‌شوند.

۶. انتخاب سلول‌ها B با میل پیوندی بالا: در ناحیهٔ روشن، سلول‌های B که متحمل هایپرموتاسیون سوماتیک شده‌اند، از لحاظ توانایی شناسایی آنتی‌ژن عرضه شده توسط FDCها و آنتی‌ژن آزاد موجود در GC ارزیابی می‌شوند. سلول‌های B که BCRهای با میل پیوندی بالا کسب کرده باشند، با احتمال بیشتری آنتی‌ژن را به دام می‌اندازند، و آن را به سلول‌های Tfh عرضه می‌کنند و سیگنال‌های با واسطه CD40 و سایتوکاین از طرف سلول‌های T را دریافت می‌کنند. در نتیجه، این سلول‌های B برای بقا و تمایز بیشتر انتخاب می‌شوند. سلول‌های B ممکن است انتخاب نشوند و دچار مرگ آپوپتوزی در ناحیه روشن شوند. این روند انتخاب نیز جلوتر با جزئیات بیشتری شرح داده شده است.

۷. موتاسیون و انتخاب مکرر: سلول‌های B که در ناحیهٔ روشن انتخاب مثبت شده‌اند، فاکتور نسخه‌برداری MYC را بارز می‌کنند، پذیرندهٔ کموکاینی CXCR4 را دوباره بارز می‌کنند و بنابراین به ناحیهٔ تاریک باز می‌گردند. سلول‌های B مرکز زایگر می‌توانند متحمل دوره‌های مکرری از موتاسیون و انتخاب شوند، و در صورتی که انتخاب مثبت شوند از ناحیه روشن به ناحیه تاریک، به جلو و عقب مهاجرت می‌کنند. این روند منجر به بلوغ میل پیوندی پاسخ آنتی‌بادی می‌شود.

۸. تمایز به پلاسماسل‌های با عمر طولانی: سلول‌های B با میل پیوندی بالا پس از تعدادی دورهای انتخاب به شکل پلاسمابلاست‌هایی از مرکز زایگر خارج می‌شوند



شکل ۱۱-۱۲. مراکز زایگر در اندام‌های لنفاوی ثانویه. A. مرکز زایگر در درون فولیکول قرار گرفته و شامل یک ناحیه تاریک بازال (DZ) و یک ناحیه روشن مجاور (LZ) آن می‌باشد. **B.** سلول‌های B مرکز زایگر BCL-6 (B cell lymphoma) بیان می‌کنند (همانند سلول‌های T یاریگر فولیکولی)؛ سلول‌های T یاریگر بیان کنندهٔ ICOS (inducible costimulator) غالباً در ناحیهٔ روشن و در منطقهٔ خارج فولیکولی ساکن می‌شوند؛ و بیشترین مقدار AID (activation-induced cytidine deaminase) در سلول‌های B مرکز زایگر در ناحیهٔ تاریک بیان می‌گردد.

که در مغز استخوان ساکن خواهند شد و به پلاسماسل‌های با عمر طولانی تمایز خواهند یافت. این که چگونه برای سلول‌های B انتخاب شدهٔ با میل پیوندی بالا ناحیهٔ روشن تصمیم‌گیری می‌شود که به ناحیهٔ تاریک باز نگردند و در عوض از مرکز زایگر خارج شوند، مشخص نمی‌باشد. فقط مشخص شده است که زمانی که این تصمیم گرفته می‌شود، سلول‌های B با میل پیوندی بالا ناحیه روشن مجدداً EBI2 بارز کرده و مرکز زایگر را ترک می‌کنند.

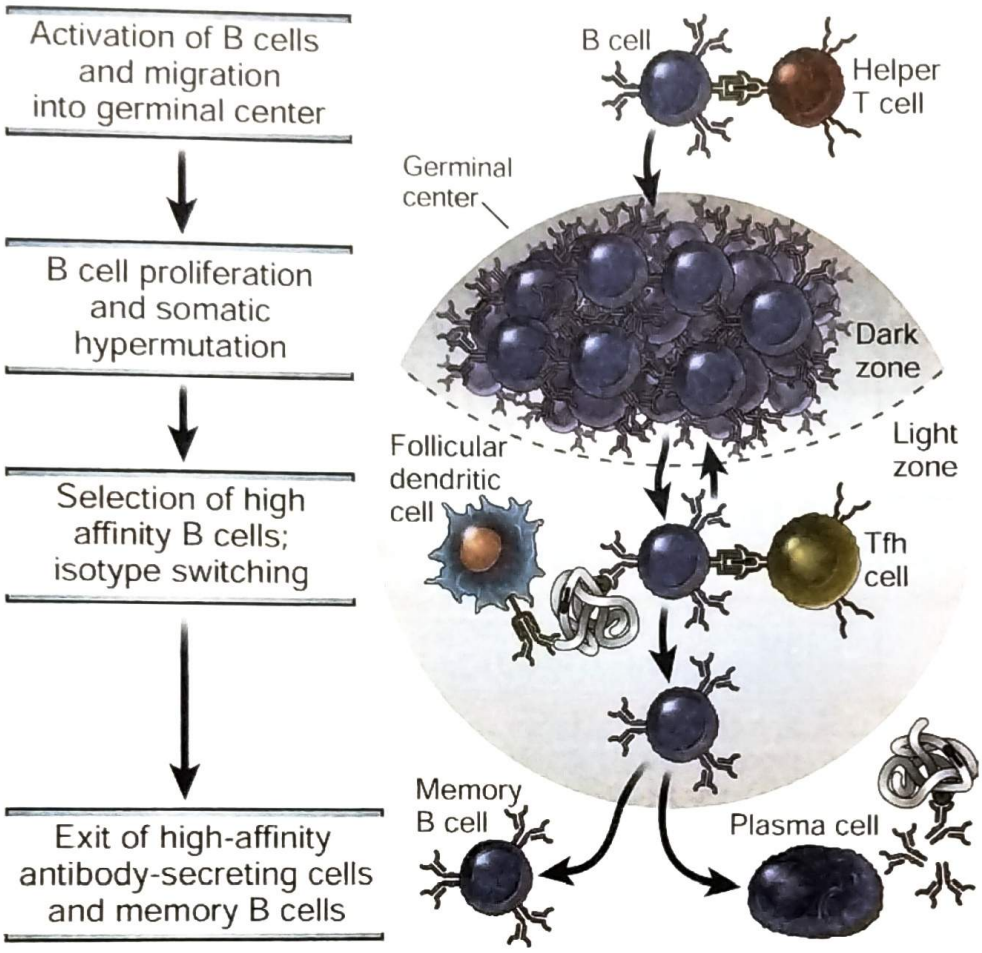
۹. تشکیل سلول B خاطره‌ای: سلول‌های B که متحمل هایپرموتاسیون سوماتیک محدود شده‌اند و میل پیوندی نسبتاً کمی دارند، به شکل سلول‌های B خاطره‌ای، سریع از مرکز زایگر خارج می‌شوند. سلول‌های خاطره‌ای توانایی بازگردش دارند و از یک اندام لنفاوی ثانویه به اندام دیگر مهاجرت می‌کنند.

در افراد و موش‌هایی با نقایص ژنتیکی در تکامل یا فعال‌شدن سلول T یا با موتاسیون‌هایی در CD40 یا لیگاند آن، تشکیل مراکز زایگر در آنها دچار نقص می‌باشد، قبلاً بحث شد. اکنون که ما ویژگی‌های اساسی و مراحل واکنش مرکز زایگر را توصیف کردیم، برخی از وقایع سلولی و مولکولی خاص که در طی این روند رخ می‌دهند را بحث خواهیم کرد.

ایزوتایپ (کلاس) سوئیچینگ زنجیره سنگین

در پاسخ‌های وابسته به T، برخی از اخلاف سلول‌های B بروزدهندهٔ IgM و IgD فعال‌شده، تحت روند ایزوتایپ (کلاس) سوئیچینگ زنجیره سنگین قرار می‌گیرند که منجر به تولید آنتی‌بادی‌هائی با زنجیره‌های سنگین از کلاس‌های مختلف نظیر γ، α و ε می‌شوند (شکل ۱۳-۱۲). ایزوتایپ سوئیچینگ در خارج از فولیکول توسط سلول‌های Tfh پیش‌مرکز زایگر (pre-germinal center) خارج فولیکولی انجام می‌شود، اما ادامهٔ روند در مراکز زایگر که توسط سلول‌های Tfh در ناحیه روشن پیش برده می‌شود، اتفاق می‌افتد. ظرفیت سلول‌های B جهت تولید ایزوتیپ‌های متفاوت آنتی‌بادی، تخصص (specialization) قابل توجهی را در پاسخ‌های ایمنی هومورال به وجود می‌آورد؛ به طوری که آنتی‌بادی‌هایی با اعمال اجرایی متفاوت تولید می‌شوند که در دفاع علیه انواع مختلف عوامل عفونی دخیل هستند. سلول‌های B، ایزوتیپ آنتی‌بادی‌هایی که تولید می‌کنند را با تغییر ناحیه ثابت زنجیره‌های سنگین انجام می‌دهند اما ویژگی آنتی‌بادی‌ها (که با نواحی متغیر تعیین می‌شود) بدون تغییر باقی می‌ماند. مکانیسم‌های مولکولی مسئول تغییر نواحی ثابت زنجیره سنگین جلوتر توضیح داده می‌شود.

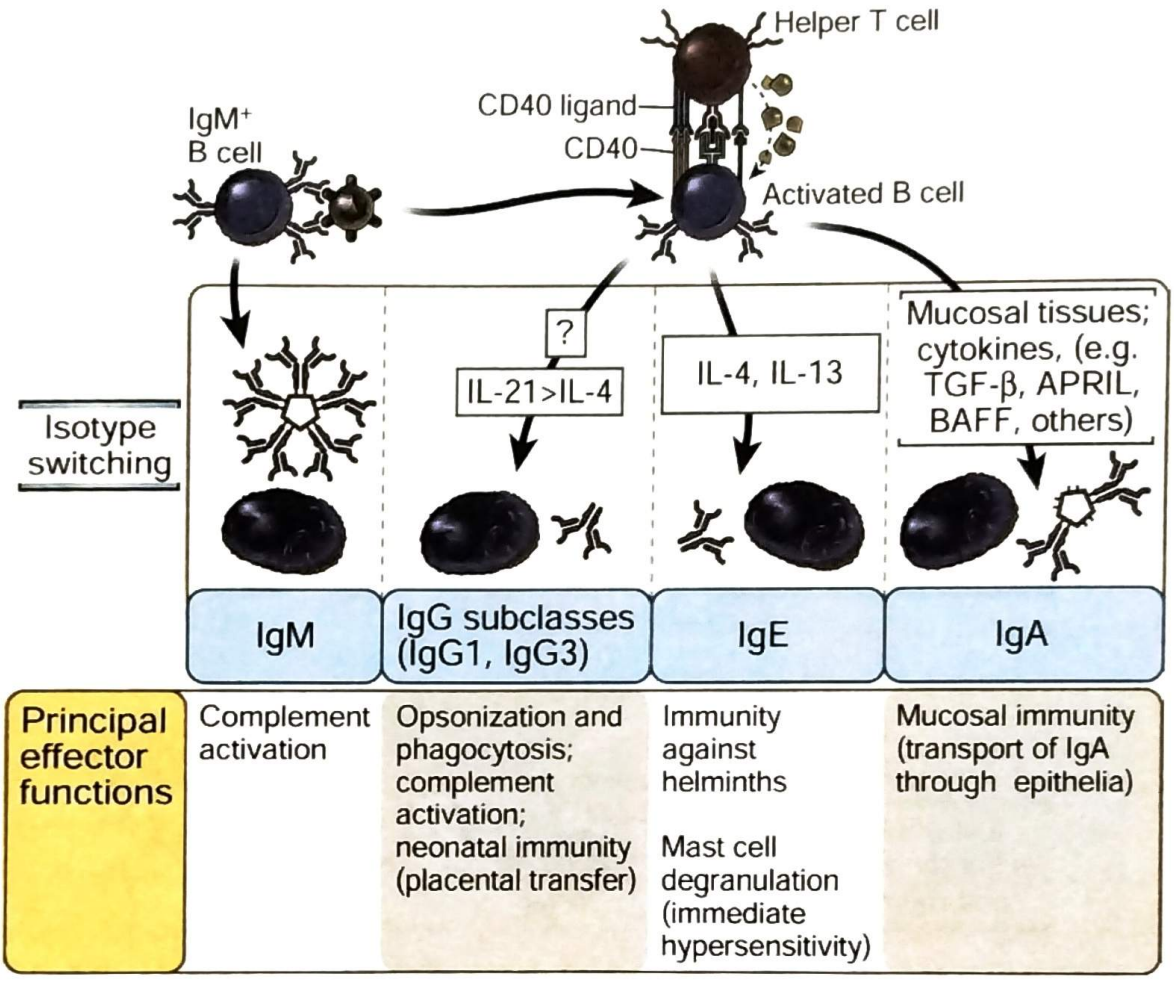
ایزوتیپ سوئیچینگ در پاسخ به انواع متفاوت



شکل ۱۲-۱۲. وقایع متوالی در مرکز زایگر. سلول‌های B فعال شده به سمت فولیکول مهاجرت کرده و تکثیر پیدا می‌کنند و تشکیل ناحیه تاریک مرکز زایگر را می‌دهند. این سلول‌های B دچار هایپرموتاسیون سوماتیک ژن‌های ایمونوگلبولین (Ig) V شده و سپس به ناحیه روشن مهاجرت می‌کنند که در آنجا با سلول‌های دندریتیک فولیکولی عرضه کننده آنتی‌ژن و سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh) برخورد می‌کنند. سلول‌های B با بیشترین میل پیوندی پذیرنده‌های Ig، برای بقاء گزینش می‌شوند و به ناحیه تاریک برمی‌گردند و در آنجا دستخوش هایپرموتاسیون سوماتیک بیشتری می‌شوند. سلول‌های انتخاب شده چندین مرتبه، عقب و جلو می‌روند و به طور مکرر جهش می‌یابند. سلول‌های B خاطره‌ای از سلول‌های B که دوره‌های کمتری از هایپرموتاسیون سوماتیک و انتخاب را گذرانده‌اند مشتق می‌شوند و نسبت به سلول‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی، زودتر از مرکز زایگر خارج می‌شوند. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی آنجا را ترک می‌نمایند و در مغز استخوان به عنوان پلاسماسل‌های با عمر طولانی مستقر می‌شوند و سلول‌های B خاطره‌ای وارد مخزن لنفوسیتی در حال گردش می‌شوند.

پاتوژن‌ها، توسط سایتوکاین‌های تولید شده از سلول‌های T یاریگر که به وسیلهٔ این پاتوژن‌ها فعال شده‌اند، تنظیم می‌شود.

- یک جنبهٔ برجسته از پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به T علیه بسیاری از ویروس‌ها و باکتری‌ها، سوئیچینگ از کلاس IgM به کلاس **IgG** می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgG نه تنها فاگوسیتوز میکروب‌های اپسونیزه شده را تقویت و کمپلمان را فعال می‌کنند، بلکه همچنین به منظور محافظت نوزادان از طریق جفت انتقال می‌یابند، و در خون، نیمه عمر طولانی‌تری از دیگر کلاس‌ها دارند، بنابراین تولید IgG از راه‌های زیادی منجر به ظرفیت محافظتی ایمنی هومورال می‌شود. در موش، سوئیچینگ به زیرکلاس‌های IgG توسط سایتوکاین IFN-γ، که احتمالاً از سلول‌های Tfh فعال شده با این میکروب‌ها تولید می‌شود القا می‌گردد. با این حال، هیچ مدرکی وجود



شکل ۱۳-۱۲. ایزوتیپ سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین ایمونوگلبولین. سلول‌های B فعال شده توسط سیگنال‌های سلول T یاریگر (CD40L و سایتوکاین‌ها) متحمل سوئیچینگ به ایزوتیپ‌های مختلف ایمونوگلبولین می‌شوند که اعمال اجرائی متفاوتی انجام می‌دهند. نمونه‌های انتخابی از ایزوتیپ‌های سوئیچ یافته نشان داده شده‌اند. همه ایزوتیپ‌ها قادر به خنثی‌سازی میکروب‌ها و توکسین‌ها می‌باشند.

APRIL, A proliferation-inducing ligand; BAFF, B cell-activating factor; Ig, immunoglobulin; IL, intrleukin; TGF-β, transforming growth factor-β.

ندارد که ایزوتایپ سوئیچینگ به IgG در انسان به IFN-γ بستگی دارد. سلول‌های Tfh انسانی که سطح بالاتری از IL21 نسبت به IL4 را بیان می‌کنند، منجر به تغییر کلاس IgM به IgG می‌شوند اما جزئیات این که چه سایتوکاین‌هایی موجب تغییر به IgG1، IgG2، IgG3 و IgG4 می‌شوند، مشخص نشده است.

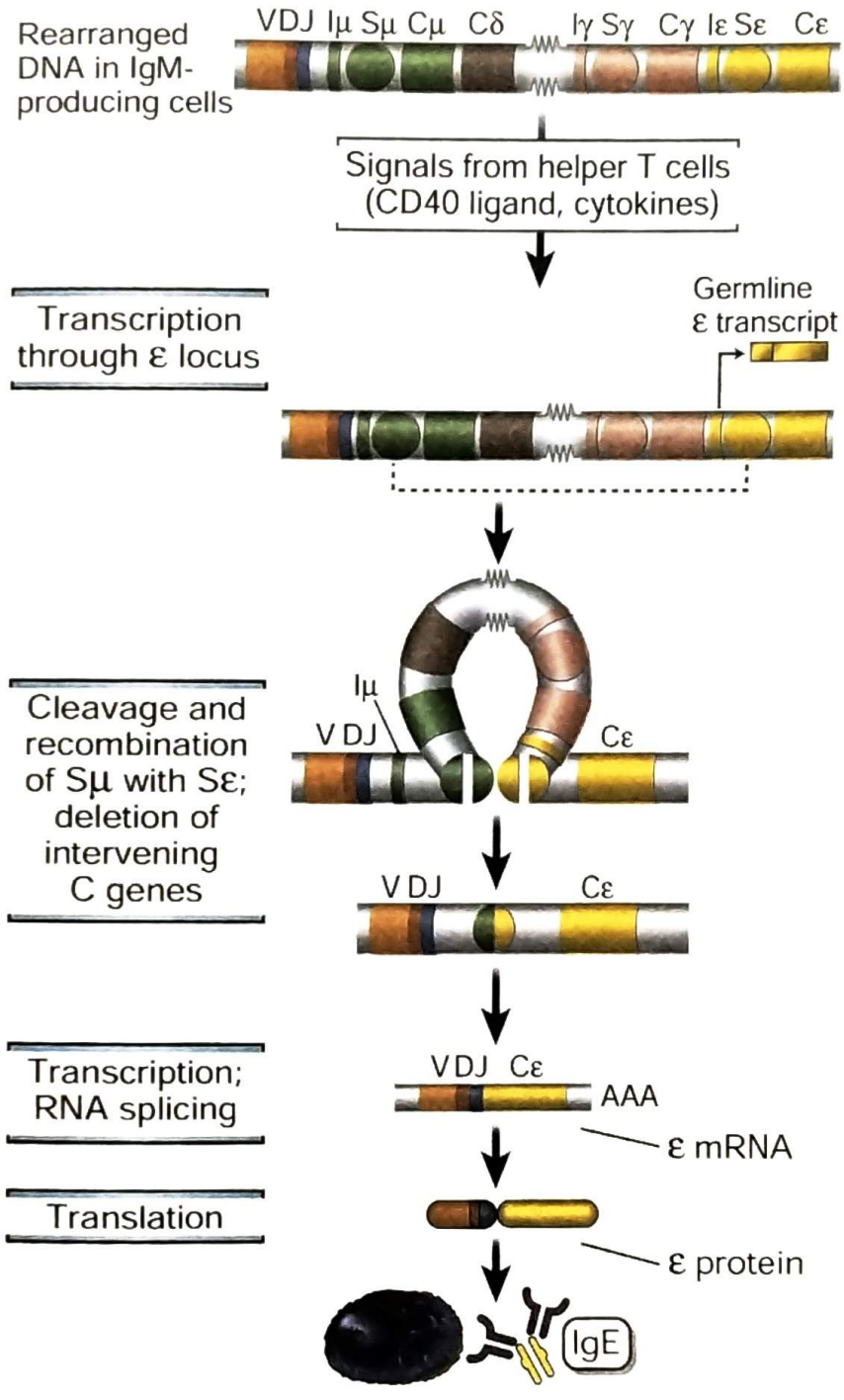
- پاسخ هومورال به تعداد زیادی از انگل‌های کرمی عمدتاً از طریق **IgE** می‌باشد که در حذف کرم‌ها با واسطه ماست‌سل و ائوزینوفیل شرکت می‌نماید (فصول ۱۳ و ۱۶ را ببینید)؛ آنتی‌بادی‌های IgE همچنین واکنش‌های ایمنی ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک) را میانجیگری می‌نمایند (فصل ۲۰ را ببینید). کرم‌ها احتمالاً تمایز سلول Tfh را تحت تأثیر قرار داده و این سلول‌های T یاریگر را جهت تولید سایتوکاین‌های Th2، IL4 و IL13 که منجر به ایزوتایپ سوئیچینگ از IgM به IgE می‌شوند، تحریک می‌کنند.
- علاوه بر این، سلولهای B در جایگاههای آناتومیک مختلف تا حدی به دلیل سایتوکاین‌های تولید شده در این مکان‌ها، به ایزوتایپ‌های متفاوتی سوئیچ پیدا می‌کنند، به ویژه سلولهای B در بافتهای مخاطی به IgA

سوئیچ می‌یابند که کارایی زیادی در عبور از اپی‌تلیوم‌ها به ترشحات مخاطی دارد و در این ترشحات از ورود میکروب‌ها از طریق سطوح اپی‌تلیال جلوگیری می‌کند (فصل ۱۴ را ببینید). تغییر کلاس به **IgA** توسط فاکتور تغییردهندهٔ رشد ـ بتا (transforming growth factor-β [TGF-β]) تحریک می‌شود که توسط انواع بسیاری از سلول‌ها نظیر سلول‌های T یاریگر در بافتهای مخاطی و سایر بافتها تولید می‌گردد. سایتوکاین‌های خانوادهٔ TNF، به نام‌های BAFF و APRIL همچنین سوئیچینگ به IgA را تحریک می‌نمایند. زیرا این سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های میلوئید تولید می‌شوند، و می‌توانند پاسخ‌های IgA را در غیاب کمک سلول‌های T تحریک نمایند. برخی از افراد که نسخه‌های موتاسیون یافته از ژن TACI، که یک پذیرنده برای این سایتوکاین‌ها را کد می‌نماید، به ارث می‌برند، دارای نقص انتخابی در تولید IgA می‌باشند (فصل ۲۱ را ببینید).

سیگنال‌های CD40 همراه با سایتوکاین‌ها، ایزوتیپ سوئیچینگ را القاء می‌نمایند. درگیری CD40، بروز آنزیم AID را القاء می‌کند و همان‌طور که بعداً مشاهده خواهیم کرد هم برای ایزوتیپ سوئیچینگ و هم برای بلوغ میل پیوندی ضروری می‌باشد. نیاز به انتقال سیگنال CD40 و AID به منظور تحریک ایزوتیپ سوئیچینگ در سلول‌های B از طریق بررسی‌های انجام شده بر روی موش‌ها و انسان‌های فاقد CD40، CD40L یا AID به اثبات رسیده است. در تمام این موارد، پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی غالباً از نوع آنتی‌بادی‌های IgM است و سوئیچینگ محدودی به سمت سایر ایزوتیپ‌ها وجود دارد.

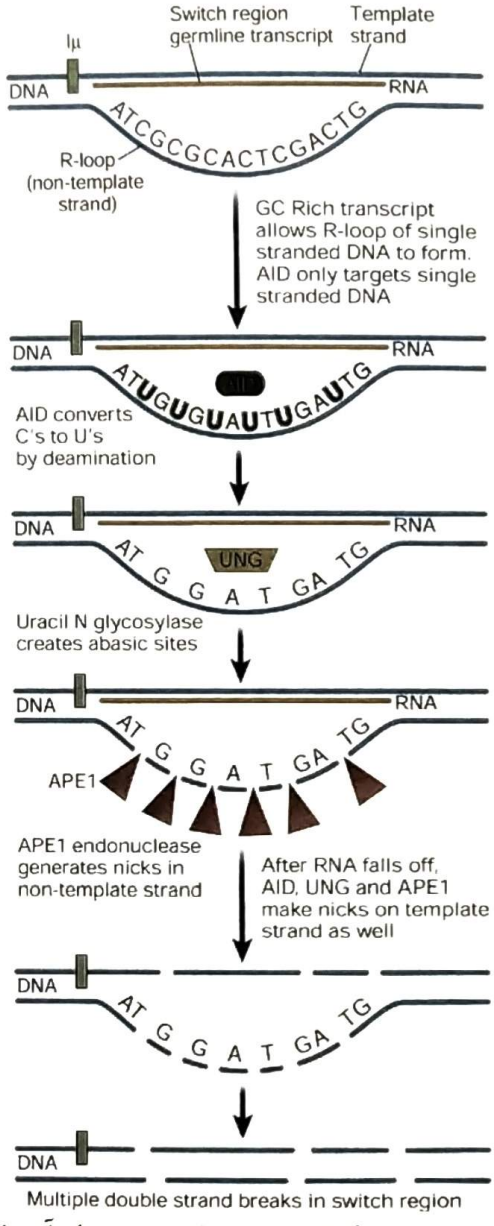
مکانیسم مولکولی ایزوتیپ سوئیچینگ روندی به نام نوترکیبی سوئیچ (switch recombination) می‌باشد که DNA زنجیره سنگین Ig در سلول‌های B بریده شده و نوترکیبی حاصل می‌کند به طوری‌که یک اگزون VDJ از پیش تشکیل شده‌که دومین V را کد می‌کند در مجاورت ناحیه C پایین دست قرار می‌گیرد و DNA بینابینی (intervening DNA) حذف می‌شود (شکل ۱۴-۱۲). در این وقایع نوترکیبی DNA، توالی‌هایی از نوکلئوتیدها به نام نواحی سوئیچ (switch regions) شرکت می‌کنند که در اینترون‌های مابین قطعات J و C در انتهای ۵ هر لوکوس C_H بجز ژن δ واقع می‌باشند. نواحی سوئیچ، فضایی به طول ۱ تا ۱۰ کیلوباز می‌باشند و حاوی تعداد زیادی از توالی‌های DNA تکراری و پشت سرهم (tandem repeat) غنی از GC می‌باشند و در ناحیه بالادست (upstream) ژن‌های زنجیرهٔ سنگین یافت می‌شوند. در ناحیهٔ بالادست هر ناحیهٔ سوئیچ، یک اگزون کوچک I (آغازکنندهٔ نسخه‌برداری initiator of trancription) وجود دارد که قبل از آن نیز یک پروموتر ناحیه I قرار دارد. سیگنال‌های حاصل از سایتوکاین‌ها نسخه‌برداری از یک پروموتور ناحیه I خاص را القاء می‌کند و نسخه‌برداری از طریق خواندن اگزون I، ناحیهٔ سوئیچ، و اگزون‌های C_H مجاور را آغاز می‌کند. این نسخه‌ها، به نام نسخه‌های ژرم‌لاین (germline transcript) نامیده می‌شوند. زیرا آنها به هیچ پروتئین خاصی ترجمه نمی‌شوند اما برای پیشبرد ایزوتیپ سوئیچینگ مورد نیازند. نسخه‌های ژرم لاین هم در لوکوس μ و هم در پائین‌دست لوکوس زنجیرهٔ سنگینی که سلول B فعال جهت سوئیچ به سمت آن القاء شده است، وجود دارند. در هر ناحیه سوئیچ شرکت کننده، نسخه ژرم‌لاین تولید شکستگی DNA دورشته‌ای را که بعداً شرح داده خواهد شد، تسهیل می‌کند. شکستگی DNA در بالادست ناحیه سوئیچ (μ) به شکستگی در پائین‌دست ناحیه سوئیچ انتخاب شده متصل می‌شود. در نتیجه اگزون VDJ بازآرایی شده (در بالادست ناحیه سوئیچ μ) در سلول B تولید کننده IgM با ژن زنجیره سنگین Ig واقع شده بلافاصله بعد از ناحیه سوئیچ پائین‌دست فعال از لحاظ نسخه‌برداری، نوترکیبی حاصل می‌کند.

سایتوکاین‌ها تعیین می‌نمایند که کدام ناحیه C_H دچار نسخه‌برداری ژرم‌لاین شود. برای نمونه، IL-4 نسخه‌برداری ژرم‌لاین را از طریق لوکوس Iε-Sε-Cε القاء می‌نماید (شکل ۱۴-۱۲ را ببینید). این امر در ابتدا منجر به تولید نسخه‌های ژرم‌لاینی ε در یک سلول B بارزکنندهٔ IgM می‌شود و سپس منجر به نوترکیبی ناحیه سوئیچ Sμ با ناحیه سوئیچ Sε می‌گردد. DNA بینابینی حذف می‌شود و در نتیجه اگزون VDJ به مجاور Cε آورده می‌شود. نتیجه نهایی تولید IgE با ناحیه V مشابه همان IgM اصلی تولید شده توسط همان سلول B می‌باشد.



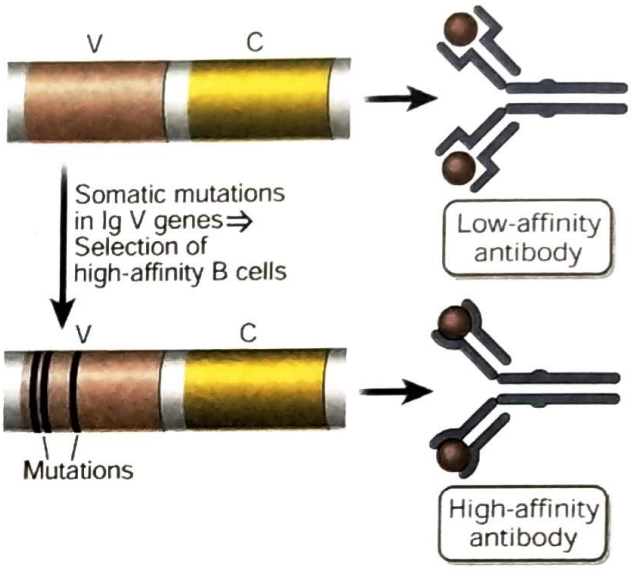
شکل ۱۲-۱۴. مکانیسم‌های ایزوتایپ سوئیچینگ زنجیره سنگین. زمانی که سلولهای B فعال‌شده با آنتی‌ژن، در معرض سیگنال‌های سلول T یاریگر (CD40L و در این مثال IL-4) قرار می‌گیرند، دستخوش سوئیچینگ به سایر ایزوتایپ‌های ایمونوگلبولین بجز IgM می‌شوند (در این مثال IgE). این محرک‌ها، نسخه‌برداری ژرم‌لاین را از طریق لوکوس I_ε-S_ε-C_ε آغاز می‌کنند و ژن C_H مجاور حذف می‌شوند و منجر به نوترکیبی اگزون VDJ بالادست جایگاه μ با ژن C_ε می‌گردند. نواحی سوئیچ با دایره‌های نشان‌دار شده با $S\mu$، $S\gamma$ و $S\varepsilon$ مشخص شده‌اند. $I\gamma$، $I\mu$ و I_ε نماینده‌های یک جایگاه آغازگر برای نسخه‌برداری ژرم‌لاین هستند (توجه کنید که ژن‌های $C\gamma$ متعددی بین ژن‌های $C\delta$ و $C\varepsilon$ و ژن‌های $C\alpha$ پایین دست $C\varepsilon$ وجود دارند، اما نشان داده نشده‌اند).

آنزیم کلیدی که برای ایزوتیپ سوئیچینگ (و هایپرموتاسیون سوماتیک، که بعداً شرح داده خواهد شد) لازم است، AID می‌باشد. همان طور که در ابتدا اشاره شد، بروز AID در سلول‌های B فعال شده عمدتاً توسط سیگنال‌های CD40 از سلول‌های Tfh القا می‌شود. AID یک گروه آمین را از سیتوزین‌ها در رشته الگو DNA تک‌رشته‌ای حذف کرده و واحدهای سیتوزین (C) را به واحدهای اوراسیل (U) تبدیل می‌کند (شکل ۱۵-۱۲). این که AID چگونه نواحی سوئیچ را هدف قرار می‌دهد، به خوبی شناخته نشده است. این آنزیم به موتیف‌های چهار نوکلئوتیدی حاوی GC تمایل دارد. نواحی سوئیچ غنی از این موتیف‌ها می‌باشد، و نسخه‌برداری القا شده با سایتوکاین از روی این نواحی آنها را برای AID قابل دسترس می‌کند. خصوصیت نسبی AID برای نواحی سوئیچ در مقایسه با سایر



شکل ۱۲-۱۵. مکانیسم‌هایی که به وسیله آنها AID (activation-induced deaminase) در نواحی سوئیچ، برش دورشته‌ای ایجاد می‌کند. نسخه‌های ژرم‌لاین در نواحی سوئیچ هیبریدهای DNA-RNA تشکیل می‌دهند و سیتیدین دآمیناز القا شده توسط فعال‌شدن (AID) واحدهای C را دآمینه کرده و در DNA تک‌رشته‌ای واحدهای U ایجاد می‌کند. اوراسیل ـ N ـ گلیکوزیلاز (UNG) واحدهای U را حذف می‌کند تا نواحی بدون باز ایجاد شود که می‌تواند محلی برای ایجاد شیار به وسیله عملکرد اندونوکلئاز *Ape1* باشد که منجر به ایجاد برش دو رشته‌ای می‌شود. در حقیقت این شکل فقط ایجاد یک شکست دورشته‌ای در ناحیه سوئیچ μ را به تصویر می‌کشد، یک شکست دورشته‌ای مشابه تقریباً در زمان مشابه در ناحیهٔ سوئیچ مربوط به ایزوتیپ پایین‌دست نیز اتفاق می‌افتد، بنابراین نوترکیبی سوئیچ و ایزوتایپ سوئیچینگ را تسهیل می‌کند.

نواحی ژنوم که آنها نیز دارای موتیف‌های مشابه هستند، تا حدی می‌تواند توسط این واقعیت توضیح داده شود که این نواحی غنی از GC منجر به افزایش توقف RNA پلی‌مراز II می‌شوند، هنگامی که متوقف شد، به طور مؤثری AID را فراخوانی می‌کند. نسخه‌های ناحیه سوئیچ تمایل به تشکیل هیبریدهای پایدار DNA-RNA دارند که رشته الگوی DNA را درگیر می‌کند و در نتیجه رشتهٔ غیر الگو را آزاد می‌کند و یک حلقه باز از DNA تک‌رشته‌ای تشکیل می‌دهد که R-loop نامیده می‌شود. به دلیل اینکه AID فقط می‌تواند DNA تک‌رشته‌ای را هدف قرار دهد، ایجاد DNA تک‌رشته‌ای از طریق تشکیل R-loop ضروری می‌باشد. بنابراین R-loop محلی است که تعداد زیادی از واحدهای C در توالی DNA سوئیچ به وسیله AID به واحدهای U تبدیل شده‌اند. آنزیمی به نام اوراسیل ـ N ـ گلیکوزیلاز واحدهای U را برداشته و نواحی بدون باز به جای می‌گذارد. یک اندونوکلئاز به نام *APE1* این نواحی بدون باز را بریده و در هر جایگاه یک شکاف (nick) ایجاد می‌کنند. از آنجایی که R-loopها ایجاد ناپیوستگی‌ها در رشتهٔ غیرالگوی DNA را تسهیل می‌کنند، به منظور ایجاد شکاف‌ها همچنین بر روی رشتهٔ الگوی مقابل DNA، به یک شکست در DNA دورشته‌ای نیاز می‌باشد. RNA ناحیه سوئیچ غنی از GC که به طور محکم به رشته الگوی DNA متصل می‌ماند توسط یک کمپلکس پروتئینی به نام RNA اگزوزوم (RNA exosome) شکسته می‌شود، بنابراین واحدهای C را به طور موقت بر روی رشتهٔ الگو نمایان می‌کند و به AID، UNG، و Ape1 اجازهٔ ایجاد شکاف‌ها بر روی این رشته را نیز می‌دهد. شکاف‌هایی که روی دو رشته ایجاد شده‌اند منجر به برش‌های دورشته‌ای هم در ناحیهٔ سوئیچ دهندهٔ (donor) $S\mu$ و هم در ناحیه سوئیچ پذیرندهٔ (acceptor) پایین دست می‌شوند که در یک واقعهٔ ایزوتایپ سوئیچ خاص شرکت می‌کند. برش‌های دو رشته‌ای در دو ناحیه سوئیچ به وسیله تشکیلاتی که در ترمیم برش دورشته‌ای توسط اتصال انتهای غیرهمسان (nonhomologous end joining) درگیر است به هم متصل می‌شوند. در این فرآیند، DNA بین دو ناحیه سوئیچ حذف می‌شود و نتیجه نهایی این است که DNA ناحیه V باز آرایی شده اصلی به یک ناحیه ثابت جدید متصل می‌شود.



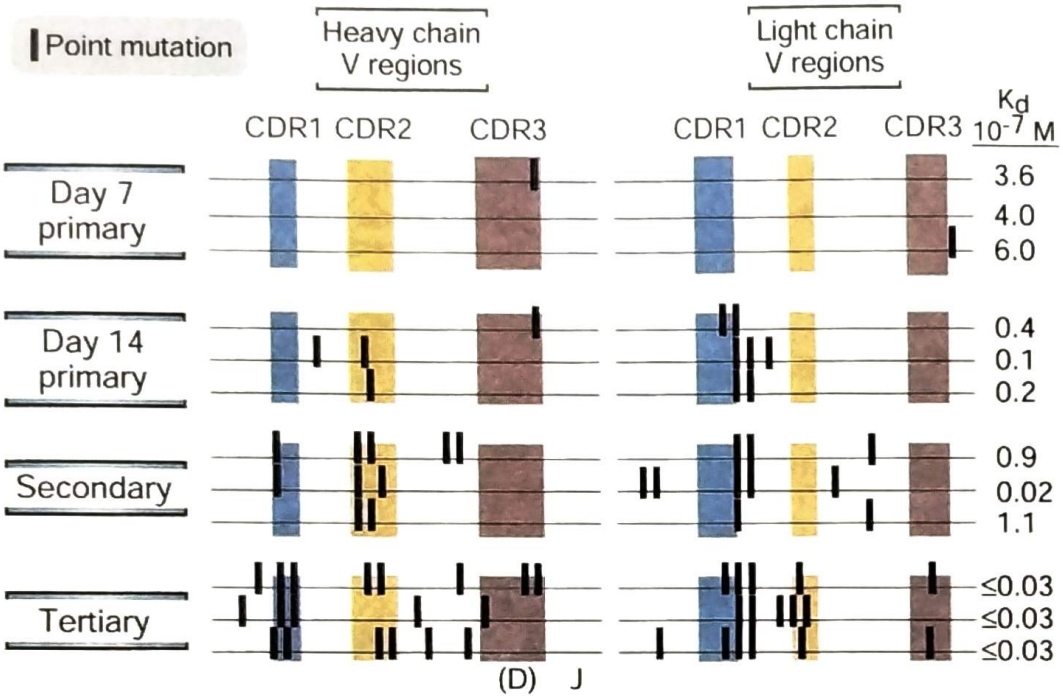
شکل ۱۶-۱۲. مروری بر بلوغ میل پیوندی. در ابتدای پاسخ ایمنی، آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی کم تولید می‌شوند. در طی واکنش مرکز زایگر، موتاسیون سوماتیک ژن‌های ایمونوگلبولین (Ig) V و گزینش سلول‌های B بالغ با پذیرنده‌هایی با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن موجب تولید آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن می‌شود.

بلوغ میل پیوندی: موتاسیون‌های سوماتیک در ژن‌های ایمونوگلبولین و گزینش سلول‌های B با میل پیوندی بالا

بلوغ میل پیوندی، روندی است که به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای یک آنتی‌ژن معین همراه با پیشرفت پاسخ هومورال وابسته به T، می‌انجامد و ناشی از موتاسیون سوماتیک ژن‌های Ig است که متعاقب آن بقای گزینشی سلول‌های B تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی‌هایی با بالاترین میل پیوندی اتفاق می‌افتد. در روند بلوغ میل پیوندی، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌شوند که توانایی اتصال آنها به آنتی‌ژن‌ها افزایش می‌یابد تا به طور مؤثرتر میکروب‌ها و توکسین‌های آنها را خنثی و حذف نمایند (شکل ۱۶-۱۲). سلول‌های T یاریگر و واکنش‌های متقابل CD40:CD40L برای آغاز موتاسیون سوماتیک مورد نیاز هستند، بنابراین بلوغ میل پیوندی تنها در پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T یاریگر اتفاق می‌افتد.

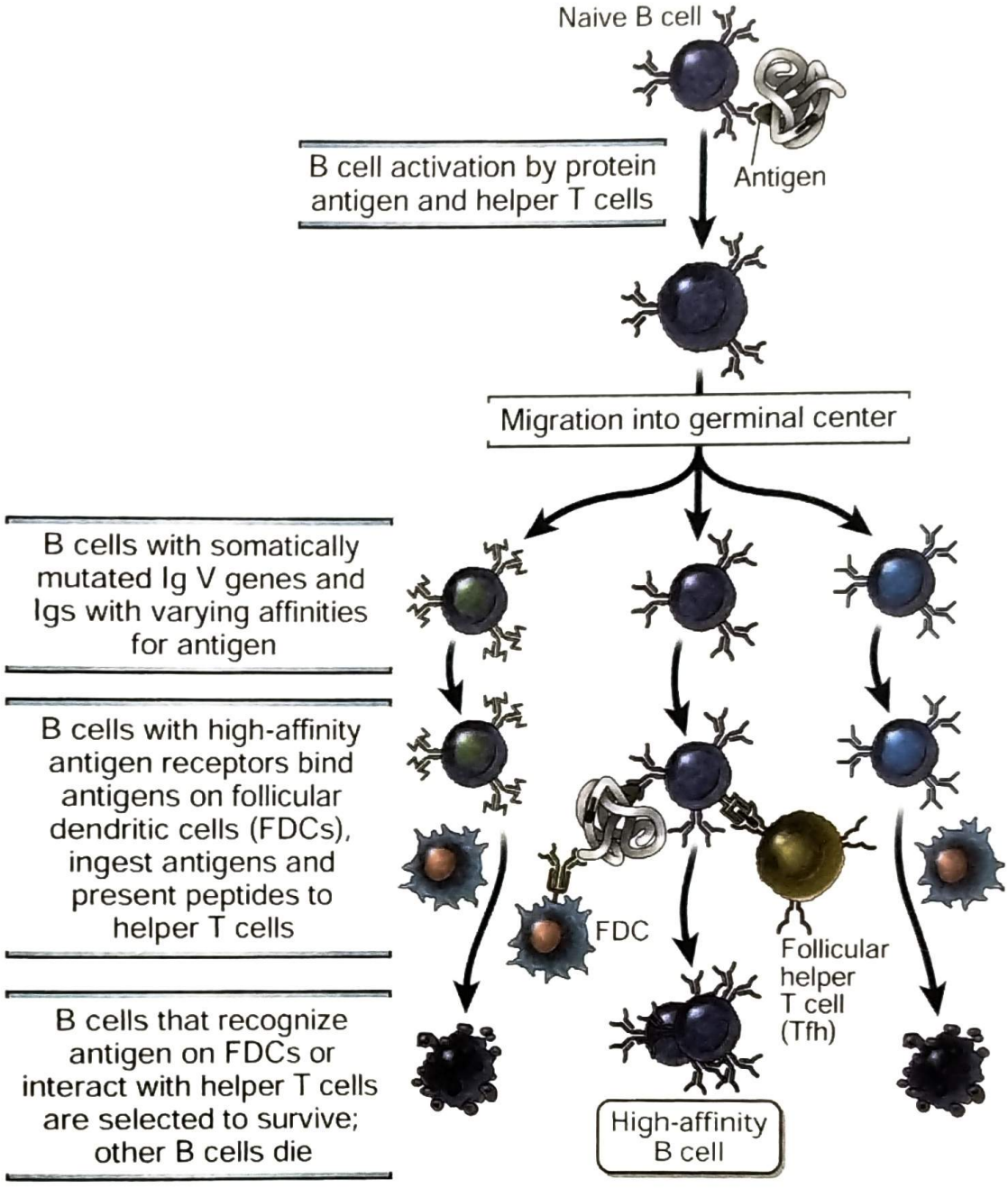
در سلول‌های B در حال تکثیر در مرکز زایگر در ناحیه تاریک، ژن‌های Ig V بازآرایی یافته و دچار موتاسیون‌های نقطه‌ای به میزان بسیار گسترده‌ای می‌شوند. این میزان تقریباً ۱ در 10^3 جفت باز در ژن V در هر تقسیم سلولی می‌باشد که در حدود ۱۰۰۰ برابر بیشتر از سرعت موتاسیون‌های خود به خودی سایر ژن‌های پستانداران است. به همین دلیل، موتاسیون در ژن‌های Ig V بازآرایی شده را **هایپرموتاسیون سوماتیک** نیز می‌نامند. ژن‌های V بارزشده در زنجیره‌های سبک و سنگین هر سلول B، در مجموع حاوی تقریباً ۷۰۰ نوکلئوتید است، بنابراین میزان متوسط موتاسیون‌های تجمع یافته در نواحی V بارزشده، یک در هر تقسیم سلولی می‌باشد. موتاسیون‌های ژنی Ig V در اخلاف هر یک از سلولهای B ادامه می‌یابد. بنابراین هر کلون سلول B می‌تواند در طول زندگی خود در مراکز زایگر، دستخوش موتاسیون‌های بیشتر و بیشتری گردد. تخمین زده می‌شود که توالی نوکلئوتیدهای آنتی‌بادی‌های IgG مشتق شده از یک کلون سلول B، به دلیل موتاسیون‌های سوماتیک به اندازهٔ ۵ درصد با توالی اصلی ژرم‌لاین متفاوت است. این مقدار معمولاً در هنگام ترجمه به جانشینی ۱۰ اسید آمینه می‌انجامد. موتاسیون‌ها در نواحی V و اکثراً در نواحی شاخص‌های مکمل (CDRs) اتصال به آنتی‌ژن تجمع می‌یابند (شکل ۱۷-۱۲)، و حضور موتاسیون‌ها با افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژنی که پاسخ را القاء کرده است، مرتبط می‌باشد.

آنزیم AID همانطوری که قبلاً در رابطه با ایزوتیپ سوئیچینگ گفته شد، همچنین نقش اساسی در بلوغ میل پیوندی ایفاء می‌کند. فعالیت دآمیناسیون DNA از آنزیم AID واحدهای C را در نواحی مستعد برای موتاسیون (hotspots) چهار نوکلئوتیدی اختصاصی (AGCT) به واحدهای U تبدیل می‌کند، این نواحی در سراسر ژنوم یافت می‌شوند اما به طور اولیه در نواحی V بازآرایی شده (یا در نواحی سوئیچ، همان‌طور که در بالا شرح داده شد) هدف قرار می‌گیرند. AID ممکن است توالی‌هایی را در جایگاه اگزون VDJ بازآرایی شده شناسایی کند، که این تا حدودی دلیلی می‌باشد که چرا نواحی V بازآرایی شده استعداد بالایی برای موتاسیون‌ها دارند. اگرچه مکانیسمی که توسط آن این اگزون‌های VDJ بازآرایی شده به طور اختصاصی هدف قرار



شکل ۱۷-۱۲. موتاسیون‌های سوماتیک در ژن‌های ایمونوگلبولین V. هیبریدوماها از سلول‌های طحال موش‌هایی که ۷ یا ۱۴ روز قبل با یک هاپتن (اکسازولون) متصل به یک پروتئین، ایمونیزه شده بودند و از سلول‌های طحال گرفته شده بعد از ایمونیزاسیون دوم و سوم با همان آنتی‌ژن، تولید شدند. هیبریدوماهای تولیدکننده آنتی‌بادی‌های منوکلونال اختصاصی اکسازولون (oxazolone)، تولید شدند و توالی‌های نوکلئوتیدی ژن‌های V کدکنندهٔ زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلبولین (Ig) تعیین گردیدند. موتاسیون‌های ژن‌های V مدت زمانی بعد از ایمونیزاسیون و ایمونیزاسیون‌های تکراری، افزایش می‌یابد و در نواحی شاخص‌های مکمل (CDRs) تمرکز پیدا می‌کنند. جایگاه CDR3 در زنجیره‌های سنگین تقریبی است. میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها نیز با موتاسیون‌های بیشتر افزایش می‌یابد که با ثابت‌های تفکیک (Kd) پایین‌تر برای اتصال به هاپتن مشخص شده است.

می‌گیرند هنوز مشخص نشده است. هنگامی که DNA همانندسازی می‌شود ممکن است واحدهای Us که از واحدهای Cs تولید شده‌اند، به Ts تبدیل شوند و بنابراین یک نوع معمولی موتاسیون T به C ایجاد شود و یا ممکن است U به وسیله اوراسیل ـ N ـ گلیکوزیلاز (UNG) بریده شده و نواحی بدون باز به وسیله یک فرآیند ترمیم مستعد خطا (error-prone repair) ترمیم شود و بنابراین تمام انواع جایگزینی با هر کدام از ۴ نوکلئوتید DNA در هر محل دآمیناسیون سیتیدین به وسیله AID، ایجاد شود. دو آنزیم، MSH2 و MSH6، که معمولاً در روند ترمیم ناجور DNA (mismatch) دخیل‌اند، شرکت کننده‌های مهمی در هایپرموتاسیون سوماتیک می‌باشند. MSH2 و MSH6 می‌توانند نوکلئازهایی را فراخوانی کنند که نه تنها نوکلئوتیدهای یوریدین که به طور طبیعی در RNA وجود دارند، بلکه نوکلئوتیدهای مجاور را نیز حذف می‌کند. سپس این قطعهٔ موتاسیون یافته توسط یک DNA پلی‌مراز مستعد خطا ترمیم می‌شود، بنابراین موتاسیون‌ها را به واحدهایی دورتر از واحدهای C که توسط AID هدف قرار گرفته‌اند، گسترش می‌دهد. این که چگونه دو مکانیسم شناخته شدهٔ ترمیم DNA، یعنی ترمیم برش بازی، و ترمیم جفت باز ناجور، که به طور طبیعی روندهایی با صحت بالا می‌باشند در سلول‌های B مرکز زایگر در جریان هایپرموتاسیون سوماتیک، DNA پلی‌مرازهای مستعد خطا را فراخوانی می‌کنند، مشخص نیست. تحریک مکرر توسط آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T (در ناحیه روشن، که جلوتر شرح داده شده است) موجب مهاجرت سلول‌های B به درون ناحیهٔ تاریک و موتاسیون‌های فزاینده در ژن‌های Ig سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن در مرکز زایگر می‌شود. احتمالاً تعدادی از



شکل ۱۸-۱۲. گزینش سلول B در مراکز زایگر. موتاسیون سوماتیک ژن‌های ناحیه متغیر (V) در سلول‌های B مرکز زایگر، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی متفاوت برای آنتی‌ژن تولید می‌کند. اتصال سلول‌های B به آنتی‌ژن سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولار برای گریز سلول‌های B از مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول ضروری است. ممکن است سلول‌های B آنتی‌ژن را به سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh) مرکز زایگر نیز عرضه کنند، که می‌توانند بقاء سلول‌های B را افزایش دهند. هنگامی که میزان آنتی‌ژن‌موجود در جریان یک پاسخ ایمنی کاهش می‌یابد، سلول‌های B با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن جهت گزینش برای بقاء اولویت خواهند داشت. این عمل سبب می‌شود که همگام با پیشرفت پاسخ ایمنی هومورال، میل پیوندی متوسط آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن افزایش یابد.

این موتاسیون‌ها سودمند می‌باشند، زیرا آنها آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بالا تولید خواهند کرد. با این وجود، بسیاری از موتاسیون‌ها ممکن است منجر به یک کاهش یا حتی از دست‌دادن قابلیت اتصال به آنتی‌ژن شوند. بنابراین، قدم بعدی و مهم در روند بلوغ میل پیوندی، گزینش سلول‌های B سودمند و با میل پیوندی بالاست. یک نوع از انتخاب طبیعی

Darwinian که اطمینان می‌دهد بهترین سلول‌های B زنده بمانند (در اصطلاح اتصال آنتی‌ژنی مناسب دارند).

آن دسته از سلول‌های B که در مراکز زایگر با میل پیوندی بالا به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند، برای بقاء گزینش می‌شوند (شکل ۱۸-۱۲). پاسخ اولیه در برابر آنتی‌ژن منجر به تولید آنتی‌بادیهایی می‌شوند که تعدادی از آنها با آنتی‌ژن باقیمانده، کمپلکس تشکیل می‌دهند و ممکن است کمپلمان را فعال کنند. FDC ها پذیرنده‌هایی را برای قسمت‌های Fc آنتی‌بادی‌ها و فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان نظیر C3b و C3d بارز می‌کنند. این پذیرنده‌ها به آنتی‌ژن‌هایی که با آنتی‌بادی‌ها یا محصولات کمپلمان، کمپلکس شده‌اند، متصل شده و آنها را عرضه می‌کنند. آنتی‌ژن همچنین ممکن است به صورت آزاد نیز در مرکز زایگر عرضه شوند. به طور همزمان، سلولهای B مرکز زایگر که دستخوش موتاسیون سوماتیک شده‌اند، به ناحیهٔ روشن غنی از FDC در مرکز زایگر مهاجرت می‌کنند. این سلولهای B بر اثر آپوپتوزیس می‌میرند مگر اینکه به دلیل شناسایی آنتی‌ژن از مرگ نجات یابند. تنها سلول‌های B با پذیرنده‌هایی با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن، به بهترین نحو قادر به اتصال به آنتی‌ژن در غلظت‌های پائین می‌باشند و این سلول‌های B به صورت ترجیحی به دلیل مکانیسم‌های متعددی زنده می‌مانند؛ اول اینکه شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول B، بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز خانوادهٔ BCL-2 را القاء می‌نماید. دوم این که سلول‌های B با میل پیوندی بالا به صورت ترجیحی آنتی‌ژن را اندوسیتوز و عرضه می‌کنند و با تعداد محدودی سلول‌های Tfh در مرکز زایگر واکنش می‌دهند. این سلول‌های Tfh با استفاده از سیگنال‌دهی CD40L و سایتوکاین‌ها، بقاء سلول‌های B که با آنها واکنش داده‌اند را تحریک می‌نمایند.

همانطور که آنتی‌بادی بیشتری تولید می‌شود، آنتی‌ژن بیشتری حذف می‌گردد و میزان آنتی‌ژن موجود در مراکز زایگر کاهش می‌یابد. بنابراین، سلولهای B که قادرند به طور اختصاصی به این آنتی‌ژن اتصال یابند و از مرگ بگریزند، باید پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با میل پیوندی بالاتر و بالاتر برای آنتی‌ژن را بروز دهند. در نتیجه، همانطوری که پاسخ آنتی‌بادی در برابر یک آنتی‌ژن پیشرفت می‌کند، سلولهای B که در مراکز زایگر گزینش می‌شوند آنهایی هستند که میل پیوندی Ig آنها برای آنتی‌ژن رو به افزایش است. این روند گزینش منجر به بلوغ میل پیوندی پاسخ آنتی‌بادی می‌شوند. چون موتاسیون‌های سوماتیک تعداد زیادی از سلول‌های B را نیز تولید می‌کند که پذیرنده‌هایی با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن بروز نمی‌دهند، بنابراین جهت بقاء گزینش نمی‌شوند؛ در نتیجه مراکز زایگر، جایگاهی برای مرگ آپوپتوزی فراوان سلول‌های B می‌باشند.

برش‌های DNA همراه با هیپرموتاسیون سوماتیک و ایزوتیپ سوئیچینگ، زمینه را برای جابجایی‌های کروموزومی (chromosomal translocation) انکوژن‌های متعدد به لوکوس‌های ژنی Ig فراهم می‌کنند و تومورهایی از سلول‌های B (لنفوما) ایجاد می‌نماید. این مسأله بیان کننده این است که چرا بسیاری از لنفوماها از سلول‌های B مرکز زایگر به وجود می‌آیند. مراکز زایگر همچنین نقش مهمی در پاتوژنز خودایمنی ایفا می‌کنند در صورتی که موتاسیون‌های سوماتیک، یک کلون سلول B را در مرکز زایگر تبدیل به سلول واکنشگر قوی علیه خود نماید. پاسخ سلول‌های B که جهش سوماتیک یافته‌اند، به آنتی‌ژن‌های خودی، توسط برخی از سلول‌های T تنظیمی که CXCR5 را بارز کرده و وارد فولیکول شده‌اند و به عنوان سلول‌های T تنظیمی فولیکولار (T follicular regulatory cells) شناخته می‌شوند، کنترل می‌گردد.

تمایز سلول B به پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی

پلاسماسل‌ها، سلول‌های B با ظاهری متفاوت و کاملاً تمایزیافته می‌باشند و متعهد شده‌اند تا میزان فراوانی آنتی‌بادی تولید کنند (به فصل ۲ نگاه کنید). این سلول‌ها بعد از فعال‌شدن سلول‌های B، از طریق سیگنال‌های BCR، CD40، TLRs و سایر پذیرنده‌ها نظیر پذیرنده‌های سایتوکاینی تولید می‌شوند. دو نوع پلاسماسل وجود دارند.

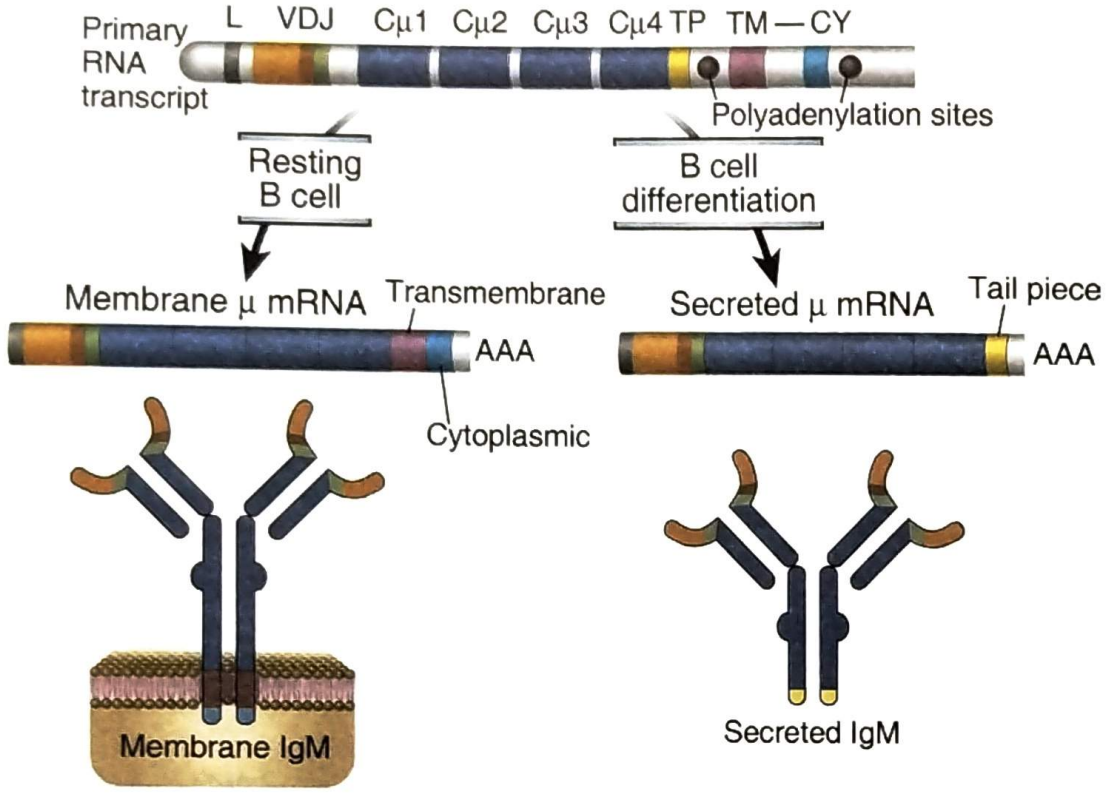
- **پلاسماسل‌های با عمر کوتاه** که در طی پاسخ‌های مستقل از T و در ابتدای پاسخ‌های وابسته به T در کانون‌های سلول B خارج فولیکولی که (قبلاً شرح داده شد)، تولید می‌شوند. این سلول‌ها به طور کلی در اندام‌های لنفاوی ثانویه و در بافت‌های غیرلنفاوی

محیطی یافت می‌شوند.

- **پلاسماسل‌های با عمر طولانی** که در پاسخ‌های وابسته به T مرکز زایگر به آنتی‌ژن‌های پروتئینی تولید می‌شوند. سیگنال‌های حاصل از پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول B و IL-21 در تولید پلاسماسل‌ها و پیش‌سازهای آنها به نام **پلاسمابلاست‌ها** با یکدیگر همکاری می‌نمایند. پلاسمابلاست‌ها ابتدایی‌ترین سلول‌ها در ردهٔ سلول‌های ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی هستند. آنها (همانند سلول‌های B فعال شده) به تکثیر ادامه می‌دهند اما میزان کمی CD20، که مارکر سلول‌های B بالغ می‌باشد را بیان می‌کند یا اصلاً آن را بیان نمی‌کنند. پلاسمابلاست‌های تولید شده در مراکز زایگر وارد گردش خون شده و در مغز استخوان لانه گزینی می‌نمایند و در آنجا تقسیم را متوقف کرده و به پلاسماسل‌های با عمر طولانی تمایز می‌یابند. این پلاسماسل‌ها از طریق سایتوکاین‌های خانوادهٔ BAFF که به پذیرندهٔ غشایی پلاسماسل به نام BCMA متصل می‌شوند، حفظ می‌شوند؛ سیگنال‌های این پذیرنده به پلاسماسل‌ها اجازه می‌دهد که برای مدت طولانی زنده بمانند. به طور معمول ۲ تا ۳ هفته بعد از ایمونیزاسیون با یک آنتی‌ژن پروتئینی وابسته به سلول T، مغز استخوان به عنوان جایگاه اصلی تولید آنتی‌بادی در می‌آید. پلاسماسل‌ها در مغز استخوان ممکن است برای دهه‌ها پس از حذف آنتی‌ژن، همچنان به تولید آنتی‌بادی‌ها ادامه دهند. زمانی که آنتی‌ژنی مدت‌ها بعد وارد شود، این آنتی‌بادی‌ها محافظت فوری ایجاد می‌کنند. تخمین زده می‌شود که تقریباً نیمی از آنتی‌بادی موجود در خون یک فرد بالغ سالم توسط پلاسماسل‌های با عمر طولانی تولید می‌شوند و برای آنتی‌ژنهایی که قبلاً با آنها برخورد شده است، ویژگی دارند. آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده وارد جریان خون و ترشحات مخاطی می‌شوند اما پلاسماسل‌های بالغ بازگردش نمی‌کنند.

تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی شامل تغییرات ساختاری عظیم، به خصوص در اجزاء رتیکولوم اندوپلاسمیک و مسیر ترشحی، و افزایش تولید Ig و همچنین تغییر در زنجیره‌های سنگین Ig از شکل غشائی به شکل ترشحی می‌باشد. سلول به طور چشمگیری بزرگ می‌شود، رتیکولوم اندوپلاسمیک و کمپلکس گلژی برجسته (prominent) می‌شوند (شکل ۱۱-۲ را ببینید) و سلول به یک سلول ترشحی تغییر شکل می‌دهد که دارای تشابه اندک یا فاقد تشابه با یک سلول B است.

تغییرات در تولید Ig از شکل غشایی (مشخصه سلول‌های B) به شکل ترشحی (در پلاسماسل‌ها)، به دلیل تغییر در انتهای کربوکسی زنجیرهٔ سنگین Ig می‌باشند (شکل ۱۹-۱۲). برای نمونه در زنجیرهٔ μ غشائی، در ادامهٔ $C\mu 4$ یک قطعه کوتاه فاصله گذار (short spacer)، ۲۶ واحد اسید آمینه هیدروفوبیک و یک دم سیتوپلاسمی متشکل از سه اسید آمینه (لیزین، والین، لیزین) وجود دارد. از طرفی دیگر، در IgM ترشحی، به دنبال دومین $C\mu 4$ یک قطعه دمی حاوی اسیدهای آمینه قطبی وجود دارد. این گذر از Ig غشایی به ترشحی به دلیل یک تغییر در پردازش RNA پیامبر (mRNA) زنجیره سنگین است. نسخهٔ اولیه RNA در تمام سلول‌های B تولیدکنندهٔ IgM حاوی مجموعهٔ بازآرایی شدهٔ VDJ، ۴ اگزون $C\mu$ کدکنندهٔ دومین‌های ناحیهٔ ثابت (C) و دو اگزون کدکنندهٔ دومین‌های غشاء گذر و سیتوپلاسمی می‌باشد. پردازش متناوب این نسخه، که توسط برش RNA و انتخاب جایگاه‌های پلی‌آدنیلاسیون تنظیم می‌شود، تعیین‌کننده حضور یا عدم حضور اگزون‌های غشاءگذر و سیتوپلاسمی در mRNA بالغ است. اگر این اگزون‌ها وجود داشته باشند، زنجیره μ تولیدشده حاوی اسیدهای آمینه‌ای است که قطعات غشاءگذر و سیتوپلاسمی را تشکیل می‌دهند و بنابراین در لیپید دو لایه غشای پلاسمایی لنگر می‌اندازد. از طرف دیگر، اگر قطعه غشاءگذر از زنجیره μ حذف شده باشد، انتهای کربوکسی متشکل از حدود ۲۰ اسید آمینه تشکیل‌دهندهٔ قطعهٔ دمی است. از آنجایی که این پروتئین، یک مجموعه از اسیدهای آمینه هیدروفوب یا یک دم سیتوپلاسمی با بار مثبت را ندارد، بنابراین نمی‌تواند در غشاء رتیکولوم اندوپلاسمیک لنگر بیاندازد و ترشح می‌شود. لذا، هر سلول B می‌تواند Ig غشایی و ترشحی را سنتز نماید. اغلب mRNA های زنجیرهٔ سنگین Ig در یک پلاسماسل، در بالادست جایگاه پلی‌آدنیلاسیون بریده می‌شوند، بنابراین اکثر این mRNA ها در شکل ترشحی می‌باشند. این که چرا تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌ها همراه با برش و وصل



شکل ۱۹-۱۲. تولید زنجیره‌های μ غشایی و ترشحی در لنفوسیت‌های B. پردازش متناوب (alternative processing) یک نسخه اولیه RNA منجر به تشکیل mRNA غشایی یا ترشحی زنجیرهٔ سنگین μ می‌شود. تمایز سلول B باعث افزایش قسمتی از پروتئین μ تولیدشده به صورت ترشحی می‌شود. TP، TM و CY به ترتیب قطعات دمی، غشاء گذر و سیتوپلاسمی را نشان می‌دهند. $C\mu1$، $C\mu2$، $C\mu3$ و $C\mu4$ چهار اگزون ژن $C\mu$ هستند. IgM، ایمونوگلبولین M.

(splicing) تغییر یافتهٔ RNA ایمونوگلبولین می‌باشد، مشخص نشده است. تمام ژن‌های C_H حاوی اگزون‌های غشاگذر مشابهی هستند و تمام زنجیره‌های سنگین می‌توانند در اشکال متصل به غشاء و ترشحی به صورت بالقوه بارز شوند.

تولید سلول‌های B خاطره

سلول‌های B خاطره‌ای در طی واکنش مرکز زایگر تولید می‌شوند و قادر به ایجاد پاسخ‌های سریع در برابر ورود بعدی آنتی‌ژن هستند. به دلیل این که سلول‌های خاطره‌ای عمدتاً در مراکز زایگر گسترش می‌یابند، این سلول‌ها اصولاً در پاسخ‌های ایمنی وابسته به T تولید می‌شوند. اگرچه اکثر سلول‌های B خاطره‌ای در مراکز زایگر به صورت وابسته به T ایجاد می‌شوند، برخی از سلول‌های B خاطره‌ای بارزکنندهٔ IgM، بدون کمک سلول T و با مقدار کمی هایپرموتاسیون سوماتیک و یا بدون آن به صورت غیروابسته به T تولید می‌شوند. سلول‌های خاطره‌ای به دلیل بیان مقادیر بالایی از پروتئین ضد آپوپتوز BCL-2، بدون هیچ تحریک آنتی‌ژنی مداوم به مدت طولانی زنده می‌مانند. تعدادی از سلول‌های B خاطره ممکن است در اندام‌های لنفی، مکانی که تولید می‌شوند، باقی بمانند، در حالی که سایر سلول‌های B خاطره از مراکز زایگر خارج شده و بین خون و اندام‌های لنفاوی گردش می‌کنند. به طور طبیعی سلول‌های خاطره دارای پذیرنده‌های آنتی‌ژنی (موتاسیون یافته) با میل پیوندی بالا هستند و بسیاری از آنها ایزوتایپ‌های سوئیچ شده، دارند. تولید مقدار زیاد آنتی‌بادی‌های تعویض ایزوتایپ شده و با میل پیوندی بالا بعد از برخوردهای ثانویه با آنتی‌ژن تسریع می‌شود که به دلیل فعال‌شدن سلول‌های خاطره در مراکز زایگر است. بسیاری از ویژگی‌های پاسخ‌های آنتی‌بادی ثانویه به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و اختلافات آنها با پاسخ‌های

اولیه (شکل ۳-۱۲ را ببینید)، بیانگر تفاوت‌هایی به ترتیب بین پاسخ‌های سلول‌های B خاطره‌ای و بکر می‌باشد.

واکسن‌های مؤثر علیه میکروب‌ها و توکسین‌های میکروبی باید هر دو پلاسماسل‌های با عمر طولانی تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی‌های با میل پیوند بالا و سلول‌های B خاطره‌ای را القا کنند و اینها زمانی ایجاد می‌شوند که واکسن‌ها قادر باشند سلول‌های T یاریگر را فعال کنند. این بینش در زمینهٔ طراحی واکسن‌ها برای برخی عفونت‌های باکتریایی که در آنها آنتی‌ژن هدف، کپسول پلی‌ساکاریدی است و قادر به تحریک سلول‌های T نیست، در نظر گرفته شده است. در این موارد، پلی‌ساکارید به صورت کووالانت به پروتئین بیگانه متصل شده و همانند کونژوگه هاپتن ـ کریر عمل می‌کند و سبب فعال‌شدن سلول‌های T یاریگر می‌شود. چنین واکسن‌هایی که **واکسن‌های کونژوگه** (conjugate vaccines) نامیده می‌شوند، سریع‌تر از واکسن‌های پلی‌ساکاریدی متصل نشده به پروتئین، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بالا و خاطره را القا می‌کنند (شکل ۱۳-۱۶ را ببینید). تأثیر چنین واکسن‌هایی در القاء ایمنی حفاظتی در نوزادان و کودکان خردسال، که کمتر قادر به ایجاد پاسخ‌های غیر وابسته به T به پلی‌ساکاریدها در مقایسه با بزرگسالان هستند، ثابت شده است.

نقش تنظیم‌کننده‌های نسخه‌برداری در تعیین سرنوشت سلول‌های B فعال شده

نتیجه تمایز سلول B از طریق القاء و فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری مختلفی تنظیم می‌شود. از بحث‌هایی که تاکنون انجام گرفته مشخص می‌باشد که سلول‌های B فعال چند سرنوشت را دنبال می نمایند. این سلول‌ها می‌توانند به پلاسماسل‌هایی با طول عمر کوتاه یا طولانی که مقادیر زیادی آنتی‌بادی ترشح می‌نمایند و یا سلول‌های خاطره‌ای با عمر طولانی که آنتی‌بادی ترشح نمی‌کنند، اما برای زمان‌های زیادی زنده باقی می‌مانند و به سرعت به برخورد با آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند، تکامل یابند. در فصل ۱۰، ما در رابطه با این مفهوم که سرنوشت سلول T تا حد زیادی توسط بروز فعال‌کننده‌ها و سرکوبگرهای نسخه‌برداری متعدد تعیین می‌شود، بحث کردیم. اصل کلی مشابهی در رابطه با سرنوشت سلول‌های B فعال قابل تعمیم می‌باشد. فاکتورهای نسخه‌برداری عمده در تعیین سرنوشت سلول‌های B مرکز زایگر به شرح زیر می‌باشد:

- **BCL-6.** در سلول‌های B مرکز زایگر، سیگنال‌های ارسال شده از طریق CD40 و پذیرندهٔ IL-21، بروز BCL-6 را القاء می‌نماید که به عنوان یک سرکوبگر نسخه‌برداری جهت حفظ واکنش مرکز زایگر، به ویژه تکثیر زیاد سلول‌های B مرکز زایگر عمل می‌کند. BCL-6 بیان مهارکننده‌های کیناز وابسته به سیکلین را سرکوب کرده و بنابراین با فعال کننده‌های نسخه‌برداری مانند C-myb در هماهنگ کردن ورود سریع سلول‌های B مرکز زایگر به سیکل سلولی همکاری می‌کند. BCL-6 همچنین p53 را سرکوب می‌کند، p53 یک فاکتور نسخه‌برداری می‌باشد که توقف سیکل سلولی و مرگ سلولی آپوپتوتیک را بعد از آسیب DNA میانجی‌گری می‌کند. در نتیجه سلول‌های B ناحیه تاریک می‌توانند شکستگی‌های DNA را تحمل کنند که همراه با هایپرموتاسیون سوماتیک و ایزوتیپ سوئیچینگ می‌باشد و نسبتاً به آپوپتوز مقاوم هستند. BCL-6 آنتاگونیست یک سرکوبگر نسخه‌بردار دیگری با نام BLIMP-1 (B lymphocyte-induced maturation protein 1) است که مورد نیاز برای تکامل پلاسماسل (به قسمت بعد نگاه کنید) است و در نتیجه از تمایز قبل از موعد سلول‌ها در مراکز زایگر به پلاسماسل‌ها در طی واکنش مرکز زایگر، ممانعت به عمل می‌آورد.
- **BLIMP-1 و IRF4.** BLIMP-1 یک سرکوبگر نسخه‌برداری و IRF4 یک فعال کننده نسخه‌برداری می‌باشند که در برخی از سلول‌های B فعال شده القاء می‌شوند و این سلول‌ها را به سرنوشت پلاسماسل متعهد می‌سازند. BLIMP-1 به منظور حفظ واکنش سلول B مرکز زایگر علاوه بر سرکوب کردن BCL6، سرکوبگری که واکنش سلول B مرکز زایگر را حفظ می‌کند، یک فاکتور نسخه‌برداری دوم به نام Pax5 که برای حفظ سلول‌های B بالغ مورد نیاز می‌باشد را نیز سرکوب می‌کند. بنابراین BLIMP-1 تکامل پلاسماسل را مقدور می‌سازد. IRF4 در بیان XBP-1، که یک فاکتور نسخه‌برداری است، و

جدول ۳-۱۲. ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های وابسته به تیموس و مستقل از تیموس

	آنتی‌ژن وابسته به تیموس	آنتی‌ژن مستقل از تیموس
ماهیت شیمیایی	پروتئین‌ها	آنتی‌ژن‌های پلی‌مریک بخصوص پلی‌ساکاریدها؛ همچنین گلیکولیپیدها و اسیدهای نوکلئیک
ویژگی‌های پاسخ آنتی‌بادی		
ایزوتیپ سوئیچینگ	بلی؛ IgG، IgE و IgA	مقادیر کمی از IgG و IgA
بلوغ میل پیوندی	بلی	خیر
پاسخ ثانویه (سلول‌های B خاطره‌ای)	بلی	کمتر؛ فقط در مورد برخی پلی‌ساکاریدها مشاهده می‌شود.

نقش ضروری در پاسخ پروتئین تا نخورده (unfolded protein) ایفا می‌نماید، شرکت دارد. XBP-1 پلاسماسل‌های در حال تکامل را از آسیب متعاقب پروتئین‌های تا نخورده (که این پروتئین‌ها در پی افزایش زیاد در سنتز پروتئین تولید می‌شوند)، محافظت می‌نماید یا ممکن است در بلوغ پلاسماسل‌ها و افزایش سنتز Ig که در این سلول‌ها دیده شده مشارکت نماید.

- **HHEX**. سلول‌های B با میل پیوندی نسبتاً کم که در ناحیهٔ روشن کمک محدودی از سلول‌های T دریافت کرده‌اند، BCL-6 را تنظیم کاهشی می‌دهند، نمی‌توانند MYC را القا کنند، فعال‌سازی mTORC در آنها کاهش یافته است، و به سلول‌های B خاطره‌ای تمایز می‌یابند. سلول‌های B خاطره‌ای به فاکتور نسخه‌برداری HHEX که در غیاب BCL-6 القا می‌شود، نیاز دارند، و این فاکتور HHEX به نوبهٔ خود موجب القا و حفظ سطح پروتئین ضدآپوپتوز BCL-2 می‌شود که برای بقای سلول‌های B خاطره‌ای ضروری می‌باشد.
- **سایر فاکتورهای نسخه‌برداری**. فاکتورهای نسخه‌برداری متعدد دیگری که منجر به القا و حفظ سلول B مرکز زایگر می‌شوند، شناخته شده‌اند. یک تنظیم کنندهٔ مهم برنامهٔ سلول B مرکز زایگر که سرنوشت‌های دیگر را مهار می‌کند، BACH2 می‌باشد. فاکتور نسخه‌برداری FOXO1 برای ایجاد سلول‌های B ناحیهٔ تاریک مرکز زایگر ضروری می‌باشد و بیان CXCR4 که برای مهاجرت به ناحیهٔ تاریک مورد نیاز است را القا می‌کند. در ناحیهٔ روشن، سیگنالینگ کیناز PI-3 [PI3-kinase]، FOXO1 را کاهش می‌دهد. هنگامی که سلول‌های B در ناحیهٔ روشن انتخاب مثبت شوند، آنها MYC و FOXO1 را بارز می‌کنند و به ناحیهٔ تاریک مهاجرت می‌نمایند.

پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T

بسیاری از آنتی‌ژن‌های غیر پروتئینی نظیر پلی‌ساکاریدها و لیپیدها، تولید آنتی‌بادی را در غیاب سلول‌های T یاریگر تحریک می‌کنند و این آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌هایی را که برمی‌انگیزند مستقل از تیموس (T independent [TI]) نامیده می‌شوند. این پاسخ‌های آنتی‌بادی در چند جنبه از پاسخ‌های ایجادشده در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به T، تفاوت دارند (جدول ۳-۱۲). آنتی‌بادی‌هایی که در غیاب یاری سلول T تولید می‌شوند، به طور کلی میل پیوندی پایینی دارند و عمدتاً شامل IgM با ایزوتایپ سوئیچینگ محدود به بعضی از زیرنوع‌های IgG و همچنین به IgA می‌باشند.

زیرگروه‌های سلول B که به آنتی‌ژن‌های مستقل از T پاسخ می‌دهند

زیرردهٔ B-1 و زیر ردهٔ سلول B ناحیه حاشیه‌ای به خصوص برای پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های TI با اهمیت می‌باشند. در حالی که پاسخ‌ها به آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به T، به طور گسترده‌ای توسط سلول‌های B فولیکولار میانجیگری می‌شوند، سایر زیرردهای سلول B، پاسخ‌دهنده‌های اصلی به آنتی‌ژن‌های TI می‌باشند (شکل ۳-۱۲ را نگاه نمائید). سلولهای B ناحیهٔ حاشیه‌ای

(marginal zone B cells) زیرردهٔ مجزایی از سلولهای B هستند که به طور عمده به پلی‌ساکاریدها پاسخ می‌دهند. این سلول‌ها پس از فعال‌شدن به پلاسماسل‌های با عمر کوتاه تمایز می‌یابند که عمدتاً IgM تولید می‌کنند. سلول‌های B-1 ردهٔ دیگری از سلول‌های B می‌باشند که به آسانی به آنتی‌ژن‌های TI، عمدتاً در صفاق و نواحی مخاطی پاسخ می‌دهند.

پاسخ‌های آنتی‌بادی TI ممکن است در طحال، صفاق و نواحی مخاطی آغاز شوند. ماکروفاژهای مستقر در نواحی حاشیه‌ای احاطه کنندهٔ فولیکول‌های لنفاوی در طحال به خصوص در به دام‌انداختن پلی‌ساکاریدها، زمانی که این آنتی‌ژن‌ها داخل وریدی تزریق شوند، مؤثر هستند. آنتی‌ژن‌های TI ممکن است برای مدت‌های طولانی بر سطح ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای باقی بمانند و در آنجا مورد شناسایی سلول‌های B اختصاصی قرار گیرند.

مکانیسم پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از T

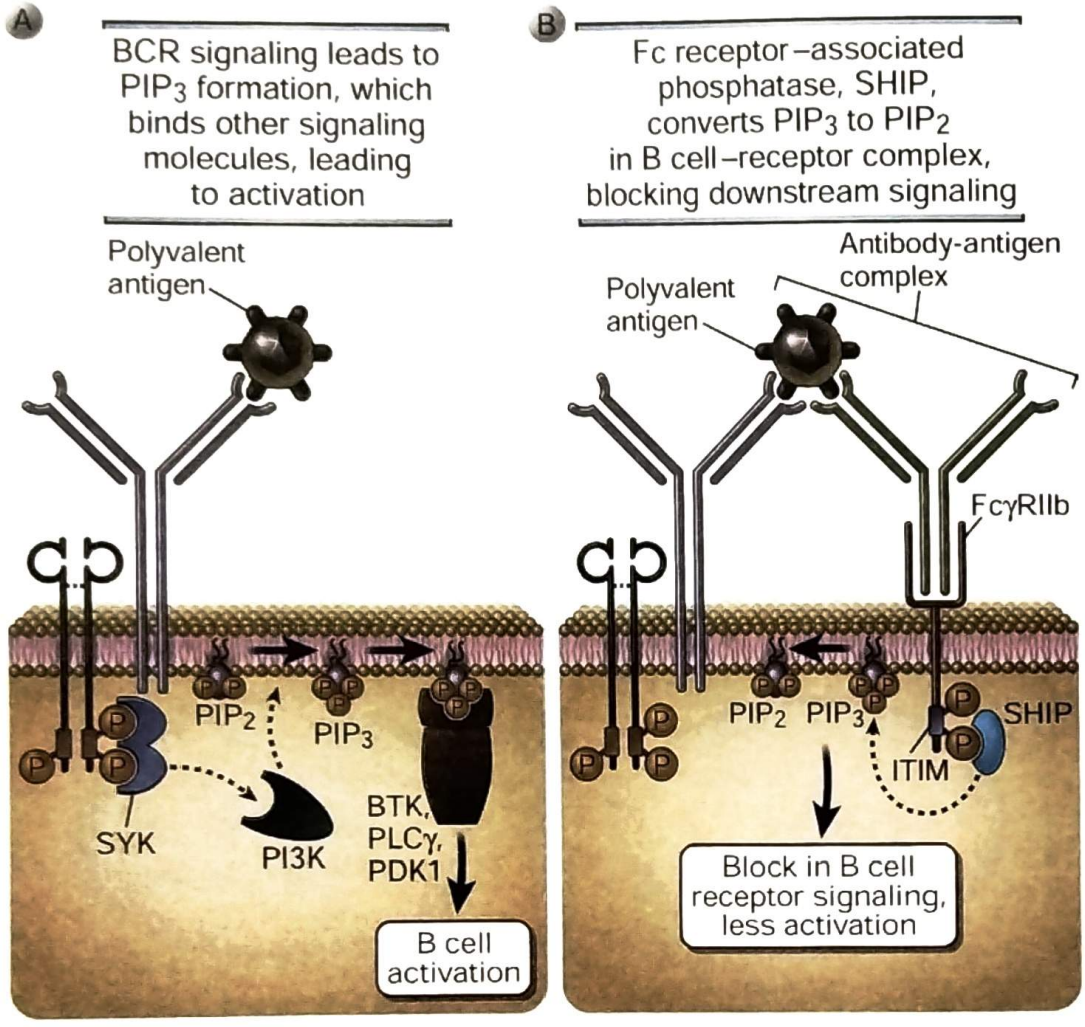
آنتی‌ژن‌های مستقل از T قادر به تحریک تکثیر و تمایز سلول B در غیاب کمک سلول T می‌باشند. مهمترین آنتی‌ژن‌های TI، پلی‌ساکاریدها، گلیکولیپیدها و اسیدهای نوکلئیک هستند که نمی‌توانند پردازش شوند و همراه با مولکول‌های MHC عرضه گردند و در نتیجه توسط سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ شناسایی نمی‌شوند. اکثر آنتی‌ژن‌های TI، مولتی‌والان (چندظرفیتی) هستند و از تعداد زیادی اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی یکسان تکراری تشکیل شده‌اند. چنین آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی، می‌توانند تعداد زیادی از مولکول‌های BCR سطح سلول‌های B اختصاصی را اتصال متقاطع دهند، که منجر به فعال‌شدن آنها می‌شوند، بدون این که نیازی به یاری پایاپای سلول T داشته باشند. علاوه بر این بسیاری از پلی‌ساکاریدها، سیستم کمپلمان را از مسیر آلترناتیو فعال کرده و منجر به تولید C3d می‌گردند که به آنتی‌ژن متصل و توسط CR2 شناسایی شده و در نتیجه فعال‌شدن سلول B را تقویت می‌نمایند (شکل ۵-۱۲ را ببینید). همان‌طور که پیشتر اشاره شد، پاسخ‌های TI همچنین ممکن است توسط سیگنال‌های اضافی مشتق از فرآورده‌های میکروبی که TLR های روی سلول‌های B را فعال می‌کنند، تسهیل می‌شود.

اگرچه پاسخ‌های TI به طور کلی مقدار اندکی ایزوتیپ سوئیچینگ را نشان می‌دهند، تعدادی از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی مستقل از T باعث ایجاد ایزوتایپ‌های Ig به غیر از IgM می‌شوند. در انسان، کلاس آنتی‌بادی غالبی که به وسیله پلی‌ساکارید کپسول پنوموکک ایجاد می‌شود، IgG2 می‌باشد. در موش‌های مهندسی ژنتیک شده فاقد CD40، ایزوتایپ‌های IgE و بسیاری از انواع IgG به میزان بسیار کم در سرم قابل ردیابی هستند، اما سطح پایینی از IgG3 (که شبیه IgG2 در انسان است) و IgA در سرم حفظ می‌شود. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های غیر T، ایزوتیپ سوئیچینگ را در پاسخ‌های مستقل از T تحریک می‌نمایند. همان طور که قبلاً توصیف شد، در غیاب سلول‌های T، مولکول‌های BAFF و APRIL تولید شده توسط سلول‌هایی با منشأ میلوئید همچون DCها و ماکروفاژها سنتز AID در سلول‌های B فعال شده با آنتی‌ژن را از طریق پذیرنده‌ای از خانواده پذیرندهٔ BAFF به نام TACI القاء می‌کنند. این پدیده با فعال‌شدن TLRها بر سطح این سلول‌های B بیشتر تسهیل می‌گردد. علاوه بر این، سایتوکاین‌هایی نظیر TGF-β که در سوئیچ به IgA کمک می‌کنند به وسیله بسیاری از سلول‌های غیرلنفاوی در نواحی مخاطی تولید شده و به تولید آنتی‌بادی IgA علیه آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی کمک می‌کند (شکل فصل ۱۴ را ببینید).

محافظت با واسطهٔ آنتی‌بادی‌های مستقل از T

اهمیت کاربردی آنتی‌ژن‌های TI در آن است که بیشتر پلی‌ساکاریدهای دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها به این گروه تعلق دارند و ایمنی هومورال مکانیسم دفاعی اصلی میزبان علیه این عفونت‌های باکتریایی کپسول‌دار می‌باشد. به این دلیل، افراد مبتلا به کمبودهای ارثی یا اکتسابی ایمنی هومورال، به ویژه مستعد عفونت‌های کشنده با باکتری‌های کپسول‌دار نظیر پنوموکوک، مننگوکوک و هموفیلوس (haemophilus) هستند.

به علاوه، آنتی‌ژن‌های TI به تولید **آنتی‌بادی‌های طبیعی** (natural antibodies) که در گردش خون افراد طبیعی وجود دارند و واضحاً بدون برخورد مشخص با پاتوژن‌ها تولید می‌شوند، کمک می‌کند. بیشتر آنتی‌بادی‌های طبیعی، آنتی‌بادی‌های ضدکربوهیدرات با میل پیوندی پایین



شکل ۲۰-۱۲. تنظیم فعال‌شدن سلول B به وسیلهٔ FcγRIIB. A. کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی می‌توانند به طور هم زمان به ایمونوگلبولین غشایی (از طریق آنتی‌ژن) و پذیرنده FcγRIIB از طریق بخش Fc آنتی‌بادی متصل شوند. **B.** این اتصال هم زمان پذیرنده‌ها، سبب می‌شود تا فسفاتازهای همراه با دم سیتوپلاسمی FcγRIIB، انتقال سیگنال را از طریق کمپلکس پذیرنده سلول B (BCR) مهار کرده و فعال‌شدن سلول B را متوقف کنند.

ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif; PIP2, phosphotidylinositol biphosphate; PIP3, phosphatidylinositol triphosphate; SHIP, SH2 domain-containing inositol phosphatase.

می‌باشند و تصور می‌شود که توسط سلول‌های B صفاقی از نوع B-1 که به آنتی‌ژن‌های باکتری‌های مستقر در مجرای معدی ـ روده‌ای پاسخ می‌دهند، و توسط سلول‌های B ناحیهٔ حاشیه‌ای در طحال تولید می‌شوند. قسمت زیادی از آنتی‌بادی‌های طبیعی در انسان و موش برای لیپیدهای اکسید شده مانند لیزوفسفاتیدیل کولین و فسفوریل کولین اختصاصی می‌باشند. این لیپیدها در غشاهای باکتری و سلول‌های آپوپتوتیک یافت می‌شوند اما در سطح سلول‌های سالم میزبان در معرض نیستند. برخی شواهد تجربی نشان می‌دهد که آنتی‌بادی‌های طبیعی اختصاصی برای این فسفولیپیدها حفاظت علیه عفونت‌های باکتریایی را فراهم نموده و فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوتیک را تسهیل می‌کند. آنتی‌بادیهای ضد گروه خونی ABO نمونه‌هایی از این آنتی‌بادیهای طبیعی هستند که گلیکولیپیدهای (آنتی‌ژن‌های گروه خونی) خاص بارز شده بر سطح بسیاری از سلول‌ها از جمله سلول‌های خونی را شناسایی می‌کنند (فصل ۱۷ را

ببینید). آنتی‌بادی‌های طبیعی اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های گروه خونی، موانع مهمی در انتقال خون و پیوند می‌باشند اما برای دفاع میزبان مهم نیستند.

فیدبک (بازخورد) آنتی‌بادی: تنظیم پاسخ‌های ایمنی هومورال توسط پذیرنده‌های Fc

آنتی‌بادیهای ترشحی با تشکیل دادن کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که به طور همزمان پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و پذیرنده‌های مهاری Fcγ بر سطح سلولهای B اختصاصی آنتی‌ژن را اشغال می‌کنند، سبب مهار ادامه فعال‌شدن سلول B می‌شوند (شکل ۲۰-۱۲). این امر توجیه‌کنندهٔ پدیده‌ای به نام **فیدبک آنتی‌بادی** (antibody feedback) است که نشان‌دهندهٔ فرو تنظیمی تولید آنتی‌بادی به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های IgG ترشحی می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgG از طریق تشکیل کمپلکس با آنتی‌ژن، فعال‌شدن سلول B را مهار می‌کنند که این کمپلکس‌ها به پذیرنده سلول B برای بخش‌های Fc IgG که پذیرنده نوع II Fcγ نامیده می‌شود (CD32 یا FcγRIIB) متصل می‌شوند. (پذیرنده‌های Fc در فصل ۱۳ بحث می‌شود.) دم سیتوپلاسمی FcγRIIB حاوی موتیف مهاری با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif ITIM]) می‌باشد (فصل ۷ را ببینید). هنگامی که پذیرنده Fcγ سلول‌های B اشغال می‌شود، ITIM روی دم سیتوپلاسمی این پذیرنده، در واحدهای تیروزین فسفریله شده و یک جایگاه قرارگیری برای فسفاتاز SHIP (SH2 domain-containing inositol phosphatase) تشکیل می‌دهد. SHIP به کار گرفته شده، یک فسفات را از واسطهٔ انتقال سیگنال فسفاتیدیل‌اینوزیتول تری‌فسفات (PIP3)، هیدرولیز نموده و این مولکول را غیرفعال می‌کند. از طریق این مکانیسم، اشغال FcγRII باعث خاتمهٔ پاسخ سلول B به آنتی‌ژن می‌شود. کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی به طور هم زمان با پذیرنده آنتی‌ژنی (از طریق آنتی‌ژن) و FcγRIIB (از طریق آنتی‌بادی) واکنش متقابل می‌دهند و منجر به نزدیک‌کردن فسفاتازهای مهاری به پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌شوند که لازم است تا انتقال سیگنال آنها متوقف گردد.

اثر فیدبک آنتی‌بادی با واسطهٔ پذیرنده Fc، یک مکانیسم تنظیم‌کنندهٔ فیزیولوژیک در پاسخ‌های ایمنی هومورال است چون به وسیلهٔ آنتی‌بادی ترشح شده، تحریک می‌شود و تولید بیشتر آنتی‌بادی را مهار می‌کند. اهمیت مهار با واسطه FcγRIIB با مشاهده تولید کنترل نشده آنتی‌بادی در موش‌هایی که ژن کدکنندهٔ این پذیرنده در آنها حذف شده بود، نشان داده شده است. در انسان، یک پلی‌مورفیسم در ژن FcγRIIB با استعداد ابتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) خودایمن ارتباط دارد.

سلولهای B دارای پذیرندهٔ مهاری دیگری به نام CD22 هستند که یک لکتین اتصال‌یابنده به اسید سیالیک است؛ لیگاند طبیعی آن ناشناخته می‌باشد و نمی‌دانیم که در جریان پاسخهای فیزیولوژیک سلول B، CD22 چگونه اشغال می‌شود. با وجود این، در موشهای حذف ژن شدهٔ فاقد CD22، فعال‌شدن سلول B به طور شدیدی افزایش می‌یابد. دومین سیتوپلاسمی این مولکول دارای واحدهای تیروزین ITIM است و زمانی که توسط کیناز Lyn از خانوادهٔ Src فسفریله می‌شود به دومین SH2 تیروزین فسفاتاز SHP-1 متصل می‌شود. SHP-1 باعث جداشدن فسفات‌ها از واحدهای تیروزین چندین آنزیم و پروتئین‌های آداپتور دخیل در سیگنال‌رسانی BCR شده و در نتیجه فعال‌شدن سلول B را متوقف می‌کند. یک نژاد موشی به نام motheaten که به خودایمنی شدید همراه با فعال‌شدن کنترل‌نشدهٔ سلول B و تولید اتوآنتی‌بادی مبتلا می‌باشد، دارای موتاسیون در SHP-1 می‌باشد که به طور طبیعی روی می‌دهد. حذف شرطی (conditional deletion) SHP-1 و همچنین حذف Lyn از طریق مهندسی ژنتیک در سلول‌های B منجر به شکست تحمل محیطی و پیشرفت خودایمنی می‌شود.

خلاصه

- لنفوسیت‌های B در پاسخ‌های ایمنی هومورال توسط آنتی‌ژن فعال می‌شوند و آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌نمایند که در جهت حذف آنتی‌ژن عمل می‌کنند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی و غیر پروتئینی، هر دو می‌توانند پاسخ‌های آنتی‌بادی را تحریک کنند. پاسخ‌های سلول B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیاز به شرکت سلول‌های T

یاریگر $CD4^+$ اختصاصی برای آنتی‌ژن دارد.

- پاسخ‌های سلول B وابسته به سلول T یاریگر در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیازمند فعال‌شدن اولیه سلول‌های T بکر در ناحیه سلول T و سلولهای B در فولیکول‌های لنفاوی در اندام‌های لنفاوی می‌باشد. که هر کدام برای یک بخش متفاوت از همان آنتی‌ژن پروتئین اختصاصی است.
- یک سلول B که یک اپی‌توپ ساختاری از یک آنتی‌ژن پروتئین طبیعی را شناسایی می‌کند، پروتئین را به درون کشیده، آن را پردازش کرده، و یک پپتید مشتق از پروتئین را بر روی مولکول‌های MHC کلاس II خود عرضه می‌کند.
- لنفوسیتهای فعال‌شده به طرف همدیگر حرکت می‌کنند و در لبه‌های فولیکول‌ها با هم وارد واکنش می‌شوند که در آنجا سلولهای B آنتی‌ژن پپتیدی را به سلولهای T یاریگر اختصاصی آنتی‌ژن عرضه می‌کنند.
- سلول‌های T یاریگر فعال‌شده لیگاند CD40 (CD40L) را بارز می‌کنند که CD40 سطح سلول‌های B را اشغال کرده و سلول‌های T سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که به پذیرنده‌های سایتوکاینی در سطح سلول‌های B متصل می‌شوند. ترکیب CD40 و سیگنال‌های سایتوکاینی، تکثیر و تمایز اولیه سلول B را تحریک می‌کنند.
- تحریک سلول‌های B فعال در جایگاه‌های خارج فولیکولی توسط سلول‌های T یاریگر منجر به تشکیل کانون‌های خارج فولیکولی می‌شود که در این کانون‌ها مقداری ایزوتیپ سوئیچینگ رخ می‌دهد و پلاسماسل‌های با طول عمر کوتاه تولید می‌شود.
- برخی از سلول‌های T یاریگر فعال شده به سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh) تخصص یافته، تمایز می‌یابند که مقادیر بالایی کمک محرک القایی (ICOS) و CXCR5 بارز می‌نمایند و اینترلوکین - ۲۱ (IL-21) ترشح می‌کنند. سلول‌های Tfh و سلول‌های B فعال‌شده با آنتی‌ژن به فولیکول‌ها مهاجرت می‌نمایند و سلول‌های Tfh، این سلول‌های B اختصاصی را فعال می‌کنند تا تشکیل مراکز زایگر را آغاز نمایند. وقایع آخر در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T شامل ایزوتیپ سوئیچینگ بیشتر، موتاسیون سوماتیک، بلوغ میل پیوندی، تولید سلول‌های B خاطره‌ای و القاء پلاسماسل‌های با عمر طولانی در مراکز زایگر می‌باشند.
- سیگنال‌های مشتق‌شده از سلول T یاریگر، شامل CD40L و سایتوکاین‌ها، ایزوتایپ سوئیچینگ را در سلول‌های B از طریق روندی به نام نوترکیبی سوئیچ که منجر به تولید ایزوتایپ‌های مختلف ایمونوگلبولین (Ig) می‌شود، القاء می‌کنند. ایزوتایپ سوئیچینگ نیازمند القاء دآمیناز القا شده توسط فعال‌شدن (AID) می‌باشد که یک سیتیدین دآمیناز می‌باشد که سیتوزین را در DNA تک‌رشته‌ای به اوراسیل تبدیل می‌کند و سایتوکاین‌های مختلف اجازه می‌دهند تا AID به لوکوس‌های پایین دست متفاوتی از زنجیره سنگین دسترسی پیدا کند.
- بلوغ میل پیوندی در مراکز زایگر رخ می‌دهد و منجر به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها در طول دورهٔ پاسخ هومورال وابسته به سلول T می‌شود. بلوغ میل پیوندی ناشی از موتاسیون سوماتیک ژن‌های زنجیره‌های سبک و سنگین Ig القاء شده توسط AID است که به دنبال آن بقای انتخابی آن دسته از سلول‌های B که آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بالا تولید می‌کنند و به آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط سلول‌های دندریتیک فولیکولار در مراکز زایگر متصل می‌شوند، اتفاق می‌افتد. سلول‌های B با میل پیوندی بالا بهترین توانایی را در عرضهٔ آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های Tfh که بقای سلول‌های B را افزایش می‌دهند، دارند.
- تعدادی از اخلاف سلول‌های B مرکز زایگر به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند که به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند. سایر اخلاف تبدیل به سلول‌های B خاطره می‌شوند که برای مدت زمان طولانی زنده مانده و در بین اندام‌های لنفی و بافت‌های محطیی گردش مجدد می‌کنند و در پاسخ به برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن سریعاً به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با میل پیوندی بالا تمایز می‌یابند. تمایز سلول‌های B فعال به پلاسماسل‌ها یا سلول‌های خاطره‌ای با بیان فاکتورهای نسخه‌برداری متعددی کنترل می‌شود.
- آنتی‌ژن‌های مستقل از T (TI)، آنتی‌ژن‌های غیر

پروتئینی هستند که پاسخ‌های ایمنی هومورال را بدون دخالت سلولهای T یاریگر القاء می‌کنند. بسیاری از آنتی‌ژن‌های TI نظیر پلی‌ساکاریدها، گلیکولیپیدهای غشایی و اسیدهای نوکلئیک، چند ظرفیتی هستند و قادر به اتصال متقاطع مولکول‌های Ig غشایی متعدد سطح سلول‌های B و فعال‌کردن کمپلمان می‌باشند. در نتیجه، سلول‌های B را بدون یاری سلول T فعال می‌کنند. فعال‌شدن پذیرندهٔ شبه Toll (TLR) روی سلول‌های B توسط فرآورده‌های میکروبی، ممکن است فعال‌شدن سلول B مستقل از T را تسهیل نماید.

- آنتی‌ژن‌های TI، پاسخ‌های آنتی‌بادیی را تحریک می‌کنند که در این پاسخ‌ها کلاس سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین، بلوغ میل پیوندی یا تولید سلول B خاطره محدودی وجود دارد، زیرا این خواص وابسته به سلول‌های T یاریگر هستند که توسط آنتی‌ژن‌های غیر پروتئینی فعال نمی‌شوند. به هر حال مقداری ایزوتیپ سوئیچینگ می‌تواند با تحریک TLR توسط میکروب‌ها القاء شود که منجر به تولید سایتوکاین‌های خانوادهٔ TNF می‌شود که سلول‌های B را فعال می‌نمایند تا AID را القاء نمایند.
- فیدبک آنتی‌بادی مکانیسمی است که از طریق آن پاسخ‌های ایمنی هومورال هنگامی که آنتی‌بادی کافی تولید شده است و کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی محلول وجود دارند، کاهش می‌یابد. Ig غشایی سلول B و پذیرنده سلول B برای بخش‌های IgG Fc، که FcγRIIB نامیده می‌شود، توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در کنار هم تجمع می‌یابند. این امر منجر به فعال‌شدن آبشار انتقال‌دهنده سیگنال مهاری از طریق دم سیتوپلاسمی FcγRIIB می‌شود که فعال‌شدن سلول B را خاتمه می‌دهد.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

B Cell Subsets and B Cell Activation

*Claman HN, Chaperon EA, Triplett RF. Thymus-marrow cell combinations. Synergism in antibody production. *Proc. Soc Exp Bio Med.* 1966;122:1167–1171. *(The initial description of collaboration between cells from the two generative lymphoid organs being required for antibody formation.)*

Cyster JG, Allen CDC. B cell responses: cell interaction dynamics and decisions. *Cell.* 2019;177:524–540.

*Glick B, Chang TS, Jaap RG. The bursa of Fabricius and antibody production. *Poult Sci J.* 1956;35:224–225. *(The initial description of the contribution of the cells of the bursa of Fabricus to antibody production—and how B cells got their name.)*

Goodnow CC, Vinuesa CG, Randall KL, et al. Control systems and decision making for antibody production. *Nat Immunol.* 2010;11:681–688.

*Hardy RR, Hayakawa K, Haaijman J, Herzenberg LA. B-cell subpopulations identified by two-colour fluorescence analysis. *Nature.* 1982;297:589–591. *(The original demonstration of peripheral B cell subsets using flow cytometry.)*

Heath WR, Kato Y, Steiner TM, Caminschi I. Antigen presentation by dendritic cells for B cell activation. *Curr Opin Immunol.* 2019;58:44–52.

Heesters BA, van der Poel CE, Das A, Carroll MC. Antigen presentation to B cells. *Trends Immunol.* 2016;37:844–854.

*Mitchison NA, Rajewsky K, Taylor RB. Cooperation of antigenic determinants and of cells in the induction of antibodies. In: Sterzl J, Riha I, eds. *Developmental aspects of antibody formation and structure. Proceedings of a symposium held in Prague and Slopy on June 1-7.* Volume II. New York: Academia/Academic Press; 1969:547–561. *(The original demonstration of the hapten-carrier phenomenon of T-dependent B cell activation.)*

Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:160–171.

Yuseff MI, Pierobon P, Reversat A, Lennon-Dumenil AM. How B cells capture, process and present antigens: a crucial role for cell polarity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:475–486.

T Follicular Helper Cells and the Germinal Center Reaction

Akkaya M, Kwak K, Pierce SK. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:229–238.

Bannard O, Cyster JG. Germinal centers: programmed for affinity maturation and antibody diversification. *Curr Opin Immunol.* 2017;45:21–30.

Chang HD, Tokoyoda K, Hoyer B, et al. Pathogenic memory plasma cells in autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2019;61:86–91.

Crotty S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases. *Immunity.* 2019;50:1132–1148.

De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:137–148.

Higgins BW, McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Programming isotype-specific plasma cell function. *Trends Immunol.* 2019;40:345–357.

Huang Q, Xu L, Ye L. T cell immune response within B-cell follicles. *Adv Immunol.* 2019;144:155–171.

Laidlaw BJ, Cyster JG. Transcriptional regulation of memory B cell differentiation. *Nat Rev Immunol.* 2020;Oct 6:1–12.

Mesin L, Ersching J, Victora GD. Germinal center B cell dynamics. *Immunity.* 2016;45:471–482.

Papa I, Vinuesa CG. Synaptic interactions in germinal centers. *Front Immunol.* 2018;9:1858.

Phan TG, Tangye SG. Memory B cells: total recall. *Curr Opin Immunol.* 2017;45:132–140.

Seth A, Craft J. Spatial and functional heterogeneity of follicular helper T cells in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2019;61:1–9.

Shinnakasu R, Kurosaki T. Regulation of memory B and plasma cell differentiation. *Curr Opin Immunol*. 2017;45:126–131.

Activation-Induced Deaminase, Class Switching, and Somatic Mutation

Aiden EL, Casellas R. Somatic rearrangement in B cells: it's (mostly) nuclear physics. *Cell*. 2015;162:708–711.

Casellas R, Basu U, Yewdell WT, et al. Mutations, kataegis and translocations in B cells: understanding aid promiscuous activity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:164–176.

Chen Z, Wang JH. Signaling control of antibody isotype switching. *Adv Immunol*. 2019;141:105–164.

Hwang JK, Alt FW, Yeap LS. Related mechanisms of antibody somatic hypermutation and class switch recombination. *Microbiol Spectr*. 2015;3:MDNA3-0037-2014.

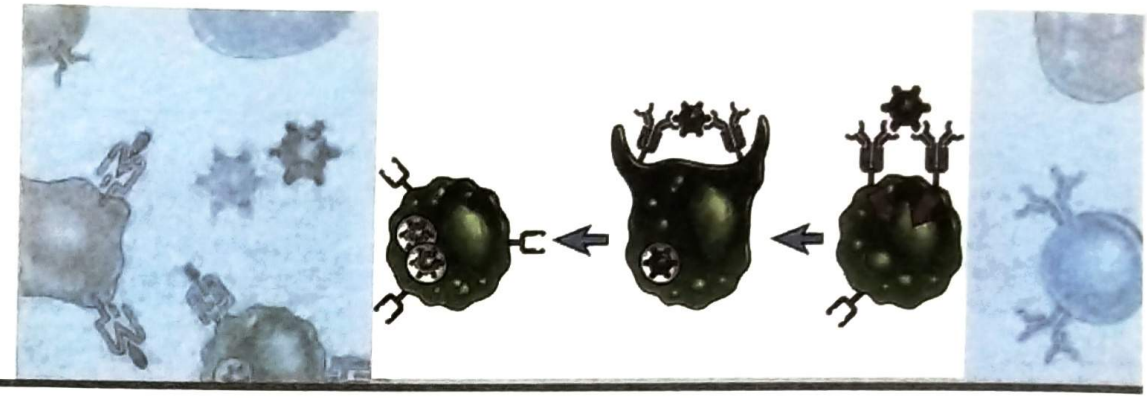
Kato L, Stanlie A, Begum NA, et al. An evolutionary view of the mechanism for immune and genome diversity. *J Immunol*. 2012;188:3559–3566.

Methot SP, Di Noia JM. Molecular mechanisms of somatic hypermutation and class switch recombination. *Adv Immunol*. 2017;133:37–87.

*Muramatsu M, Sankaranand VS, Anant S, et al. Specific expression of activation-induced cytidine deaminase (AID), a novel member of the RNA-editing deaminase family in germinal center B cells. *J Biol Chem*. 1999;274:18470–18476. *(The discovery of AID.)*

*Peterson-Mahrt SK, Harris RS, Neuberger MS. AID mutates E. coli suggesting a DNA deamination mechanism for antibody diversification. *Nature*. 2002;418:99–103. *(The original demonstration that AID deaminates cytidines in DNA, thus providing the mechanistic explanation for somatic hypermutation and isotype switching.)*

فصل ۱۳



مکانیسم‌های اجرایی ایمنی هومورال

مروری بر ایمنی هومورال ۴۲۴
خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم میکروبی ۴۲۷
اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز با واسطهٔ آنتی‌بادی ۴۲۸
پذیرنده‌های Fc لکوسیتی ۴۲۹
سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی ۴۳۳
پاکسازی کرم‌ها با واسطه آنتی‌بادی ۴۳۴
سیستم کمپلمان ۴۳۴
مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان ۴۳۵
پذیرنده‌های پروتئین‌های کمپلمان ۴۴۵
تنظیم فعال‌شدن کمپلمان ۴۴۸
اعمال کمپلمان ۴۵۲
نقص‌های کمپلمان ۴۵۵
اثرات پاتولوژیک سیستم کمپلمان ۴۵۷
گریز میکروب‌ها از کمپلمان ۴۵۷
خلاصه ۴۵۸

ایمنی هومورال به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های ترشحی ایجاد می‌شود و نقش فیزیولوژیک آن، دفاع در برابر میکروب‌های خارج سلولی و سموم میکروبی می‌باشد. این نوع ایمنی در نقطهٔ مقابل بازوی اجرائی دیگر ایمنی آداپتیو، یعنی ایمنی با واسطهٔ سلولی قرار دارد که به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود و در جهت ریشه‌کنی میکروب‌هائی که سلول‌های میزبان را آلوده کرده و در درون آنها زندگی می‌کنند، عمل می‌نماید (فصل ۱۰ را ببینید). ایمنی هومورال به عنوان نوعی از ایمنی شناخته شد که می‌توانست به وسیلهٔ سرم از افراد ایمن به افراد غیرایمن انتقال یابد. میکروارگانیسم‌های مختلفی که به وسیلهٔ ایمنی هومورال مورد حمله قرار می‌گیرند؛ باکتری‌های خارج سلولی، قارچ‌ها و حتی میکروب‌های درون سلولی اجباری نظیر ویروس‌ها هستند که می‌توانند قبل از آلوده‌کردن سلول‌ها و یا بعد از آزادشدن از سلول‌های آلوده مورد هدف آنتی‌بادی‌ها واقع شوند. اختلال در تولید آنتی‌بادی منجر به افزایش استعداد ابتلاء به عفونت با بسیاری از میکروب‌ها شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها می‌گردد. واکسن‌های رایج، عمدتاً محافظت را با تحریک تولید آنتی‌بادی‌ها القاء می‌نمایند (جدول ۱-۱۳). برخی از آنتی‌بادی‌ها جدا از نقش حفاظتی مهمی که دارند، در افراد آلرژیک، در بیماری‌های خودایمن خاص، در واکنش‌های انتقال خون و در رد پیوند می‌توانند مضر باشند و منجر به آسیب بافتی گردند. در این فصل، مکانیسم‌های اجرائی که از طریق آنها آنتی‌بادی‌ها باعث حذف آنتی‌ژن‌ها می‌شوند را مورد بحث قرار خواهیم داد. ساختار آنتی‌بادی‌ها در فصل ۵ و روند تولید آنتی‌بادی در فصل ۱۲ شرح داده شده‌اند.

مروری بر ایمنی هومورال

قبل از بحث در مورد مکانیسم‌هایی که آنتی‌بادی‌ها جهت

جدول ۱-۱۳. ایمنی هومورال القاءشده توسط واکسن[a]

بیماری عفونی	واکسن	مکانیسم ایمنی حفاظتی
فلج اطفال (polio)	ویروس فلج اطفال غیرفعال شدهٔ تزریقی (salk) و ویروس فلج اطفال تخفیف حدت یافتهٔ خوراکی (Sabin)	خنثی‌سازی ویروس توسط IgG یا آنتی‌بادی IgA مخاطی
کزاز، دیفتری	توکسوئیدها (توکسین‌های غیرفعال شده)	خنثی‌سازی سم توسط آنتی‌بادی IgG سیستمیک
هپاتیت، A یا B	پروتئینهای نوترکیب پوشش ویروس	خنثی‌سازی ویروس توسط آنتی‌بادی IgG سیستمیک یا IgA مخاطی
پنومونی پنوموکوکی، عفونت‌های هموفیلوس آنفلوانزا، مننژیت باکتریایی ایجاد شده توسط نایسریا مننژیتیدیس	واکسن‌های کونژوگه متشکل از پلی‌ساکارید کپسول باکتری متصل به یک پروتئین حامل	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز با واسطهٔ آنتی‌بادیهای IgM و IgG، به طور مستقیم یا به طور ثانویه از طریق فعال‌شدن کمپلمان

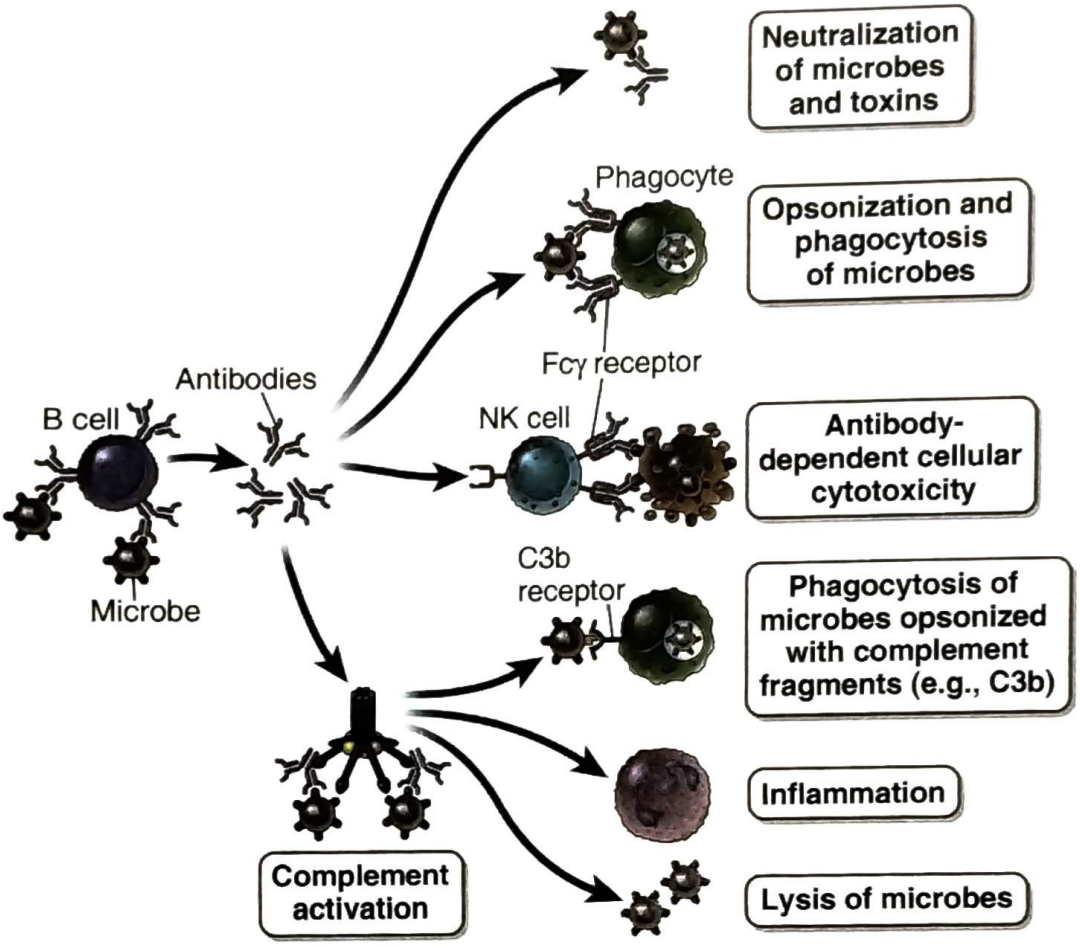
a. در این جدول، نمونه‌های انتخابی از واکسن‌هایی که با تحریک ایمنی هومورال حفاظتی عمل می‌کنند، نشان داده شده‌اند.

Ig, immunoglobulin

محافظت علیه میکروب‌ها به کار می‌برند، خلاصه‌ای از برخی خصوصیات برجسته دفاع وابسته به آنتی‌بادی میزبان ذکر می‌شود. حذف آنتی‌ژن‌ها به وسیلهٔ آنتی‌بادی وابسته به تعدادی مکانیسم‌های اجرایی است و به همکاری سلول‌های مختلف و پروتئین‌های ترشح شده در سیستم ایمنی نظیر فاگوسیت‌ها و پروتئین‌های کمپلمان نیازمند است (شکل ۱-۱۳).

آنتی‌بادی‌ها به وسیلهٔ پلاسماسل‌ها در اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی)، نسوج تحریک شده و مغز استخوان تولید می‌شوند، و اعمال اجرایی خود را در نواحی دور از محل تولید خود انجام می‌دهند. آنتی‌بادی‌های تولید شده در گره‌های لنفی، طحال و مغز استخوان ممکن است وارد خون شوند و سپس در تمام بدن گردش نمایند. در اندام‌های مخاطی، نظیر روده و راه‌های هوایی، آنتی‌بادی‌ها در لامینا پروپریا (فضای بافت پیوندی غنی از سلول که داخلی‌ترین لایهٔ سلول‌های اپی‌تلیال را از لایهٔ عضلانی زیرین جدا می‌کند) تولید شده و از میان سدهای اپی‌تلیال به درون مجراها (lumens) انتقال می‌یابند، آنتی‌بادی‌های ترشح شده در این مجاری، از ورود میکروب‌های بلع شده و آنهایی را که از راه تنفس وارد شده‌اند جلوگیری می‌نمایند (فصل ۱۴ را ببینید). همچنین آنتی‌بادی‌ها فعالانه از طریق جفت به گردش خون جنین در حال تکامل منتقل می‌شوند (فصل ۱۴ را ببینید). در شرایط بیماری ممکن است آنتی‌بادی‌ها در بافت‌های غیرلنفوئیدی محیطی در مکان‌های عفونت یا التهاب مزمن که گاهی اندام‌های لنفوئیدی ثالثیه (tertiary) نامیده می‌شوند، تولید شوند. آنتی‌بادی‌هایی که ایمنی حفاظتی را میانجی‌گری می‌کنند، ممکن است از پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی با عمر کوتاه یا عمر طولانی به وجود آیند. پلاسماسل‌های با طول عمر طولانی غالباً در مغز استخوان مستقر هستند. در ایمنی سلولی، لنفوسیت‌های T فعال شده می‌توانند به نواحی محیطی عفونت و التهاب مهاجرت نمایند ولی وارد ترشحات مخاطی نمی‌شوند و از جفت عبور نمی‌کنند. بنابراین، آنتی‌بادی‌ها تنها مکانیسم دفاعی برای مقابله با میکروب‌ها در مجاری اندام‌های مخاطی و در جنین و نوزاد می‌باشند.

بسیاری از اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها به وسیلهٔ نواحی Fc زنجیرهٔ سنگین مولکول‌های ایمونوگلبولین (Ig) میانجی‌گری می‌شوند و ایزوتایپ‌های مختلف زنجیرهٔ سنگین Ig، اعمال اجرایی مجزایی را انجام می‌دهند (جدول ۲-۱۳). برای نمونه، برخی از زیرکلاس‌های IgG (IgG1 و IgG3) به پذیرنده‌های Fc فاگوسیت‌ها اتصال



شکل ۱-۱۳. اعمال اجرائی آنتی‌بادی‌ها. آنتی‌بادی‌های ضد میکروب‌ها (و سموم آنها، در اینجا نشان داده نشده‌اند) آنها را خنثی می‌کنند؛ آنها را برای فاگوسیتوز اپسونیزه می‌نمایند، برای سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی، حساس می‌نمایند؛ و سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند. هر یک از این اعمال اجرایی متفاوت به وسیلهٔ ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی انجام می‌شوند. NK,natural killer

یافته و باعث تقویت فاگوسیتوز ذرات پوشیده شده از آنتی‌بادی می‌شوند، IgM و برخی از زیرکلاس‌های IgG (IgG1، IgG2 و IgG3 اما نه در مورد IgG4) سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند، IgE به پذیرنده‌های Fc موجود بر سطح ماست‌سل‌ها متصل شده و باعث فعال‌شدن آنها می‌گردد. هر یک از این اعمال اجرائی در قسمت‌های بعدی فصل مورد بحث قرار خواهند گرفت. سیستم ایمنی هومورال به نحوی تخصص یافته است که برخورد با میکروب‌ها یا آنتی‌ژن‌های مختلف موجب تعویض کلاس سلول‌های B به ایزوتایپ‌های Ig خاصی می‌گردند که برای مقابله با این میکروب‌ها، مناسب‌ترین ایزوتایپ محسوب می‌شوند. در جریان فعال‌شدن سلول‌های B، محرک‌های اصلی برای ایزوتایپ سوئیچینگ، سایتوکاین‌ها به همراه لیگاند CD40 در سطح سلول‌های T یاریگر فعال می‌باشند (فصل ۱۲ را ببینید). خنثی‌سازی تنها عمل آنتی‌بادی‌ها است که تماماً با اتصال به آنتی‌ژن انجام می‌شود و نیازی به مشارکت نواحی ثابت Ig ندارد.

اعمال اجرائی آنتی‌بادی‌ها که توسط نواحی Fc میانجی‌گری می‌شوند، در اثر اتصال آنتی‌ژن‌ها به نواحی متغیر آغاز می‌شوند. اتصال آنتی‌بادیها به آنتی‌ژن چندظرفیتی نظیر پلی‌ساکارید یا اپی‌توپ تکراری روی سطح میکروب، چندین مولکول آنتی‌بادی را به نزدیکی یکدیگر می‌آورد و این جمع‌شدن مولکول‌های آنتی‌بادی است که منجر به فعال‌شدن کمپلمان می‌گردد و به آنتی‌بادی‌ها اجازه می‌دهد که به پذیرنده‌های Fc روی فاگوسیت‌ها متصل شوند و آنها را فعال سازند. ضرورت اتصال به آنتی‌ژن سبب می‌شود

جدول ۲-۱۳. اعمال ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی

ایزوتایپ آنتی‌بادی	اعمال اجرایی اختصاصی ایزوتایپ
IgG	اپسونیزاسیون آنتی‌ژن‌ها برای فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها و نوتروفیلها فعال‌نمودن مسیر کلاسیک کمپلمان سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی توسط سلولهای کشنده طبیعی ایمنی در دوران نوزادی: انتقال آنتی‌بادی مادری از طریق جفت و روده مهار بازخوردی (feedback inhibition) فعال‌شدن سلول B خنثی‌سازی میکروب‌ها و توکسین‌ها
IgM	فعال‌سازی مسیر کلاسیک کمپلمان خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم
IgA	ایمنی مخاطی: ترشح IgA به داخل لومن مجاری گوارشی و تنفسی خنثی‌سازی میکروب‌ها و توکسین‌ها در لومن اندام‌های مخاطی
IgE	دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها (واکنشهای ازدیاد حساسیت زودرس) دفاع علیه کرم‌ها

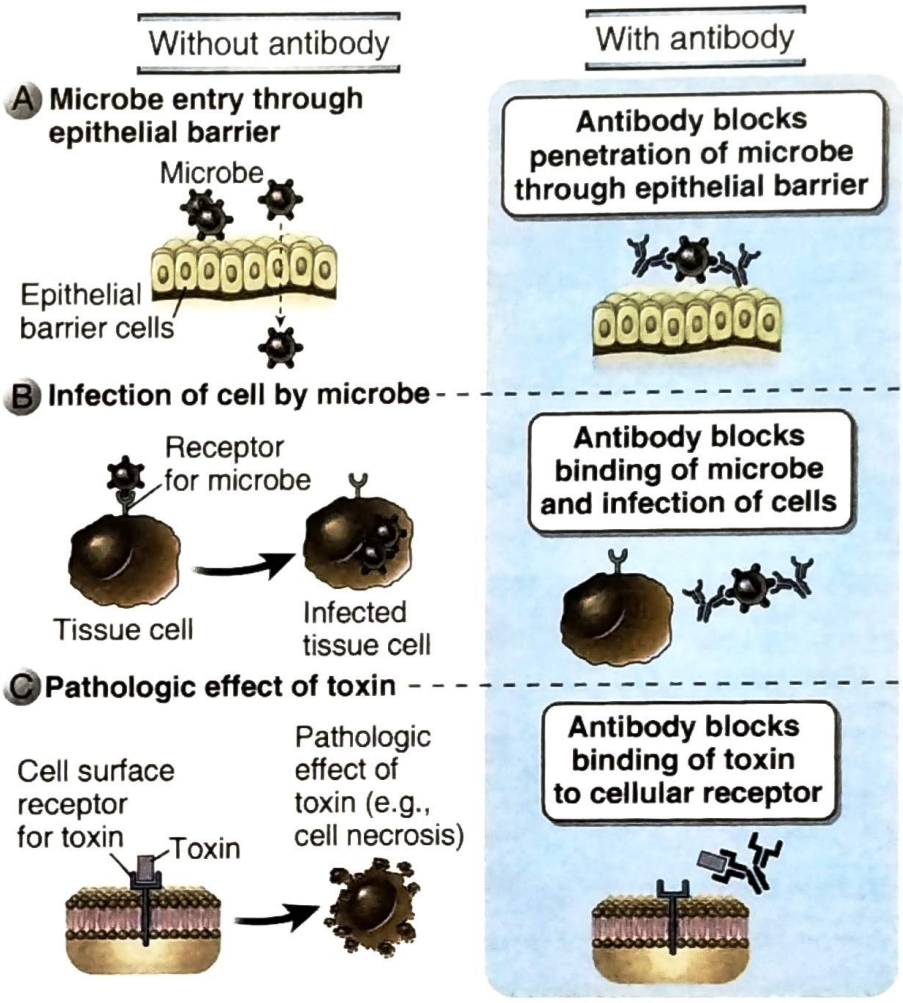
تا آنتی‌بادی‌ها مکانیسم‌های اجرائی مختلف را تنها در موقع نیاز فعال کنند یعنی زمانی که آنتی‌بادی‌ها با آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند و به طور اختصاصی به آنها متصل می‌شوند و نه زمانی که آنتی‌بادی‌ها بدون اتصال به آنتی‌ژن، در حال گردش می‌باشند.

با این مقدمه دربارهٔ ایمنی هومورال، بحث خود را با اعمال مختلف آنتی‌بادی‌ها در دفاع میزبان ادامه می‌دهیم.

خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم میکروبی

آنتی‌بادی‌های ضد میکروب‌ها و سموم میکروبی، مانع از اتصال این میکروب‌ها و سموم به پذیرنده‌های سلولی می‌گردند (شکل ۲-۱۳). به این ترتیب، آنتی‌بادی‌ها عفونت‌زائی میکروب‌ها را مهار یا خنثی (neutralize) می‌کنند و نیز از اثرات تخریبی بالقوه ناشی از عفونت جلوگیری می‌نمایند. بسیاری از میکروب‌ها از طریق مولکول‌های سطحی خاص به پروتئین‌ها یا لیپیدهای سطح سلول‌های میزبان چسبیده و وارد آنها می‌شوند. برای نمونه، ویروس‌های انفلوانزا از هماگلوتینین پوشش خود برای آلوده کردن سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی استفاده می‌کنند و باکتری‌های گرم ـ منفی با استفاده از پیلی‌های خود به انواعی از سلول‌های میزبان چسبیده و آنها را آلوده می‌کنند. آنتی‌بادی‌هائی که به این ساختمان‌های میکروبی متصل می‌شوند، با توانائی میکروب‌ها، جهت اتصال به پذیرنده‌های سلولی تداخل می‌کنند، و از طریق ممانعت فضائی (steric hindrance) از عفونت جلوگیری می‌کنند. بسیاری از سموم میکروبی نیز اثرات پاتولوژیک خود را با اتصال به پذیرنده‌های سلولی اختصاصی اعمال می‌کنند. برای نمونه، سم کزاز به پذیرنده‌های موجود در صفحات محرکهٔ انتهائی در اتصالات عصبی ـ عضلانی متصل می‌شود و انتقال عصبی ـ عضلانی را مهار می‌کند که نتیجهٔ آن فلج است، سم دیفتری به پذیرنده‌های سلولی متصل شده و وارد سلول‌های مختلف می‌شود و سنتز پروتئین را مهار می‌نماید. آنتی‌بادی‌های ضد چنین سمومی از طریق ممانعت فضایی واکنش متقابل سموم با سلول‌های میزبان را مهار می‌کنند و به این ترتیب مانع از ایجاد آسیب بافتی و بیماری به وسیلهٔ سموم می‌شوند. خنثی‌سازی ممکن است از طریق چندین روش که فراتر از ممانعت فضایی می‌باشند، رخ بدهد. برای مثال، در لومن روده، تجمع یا آگلوتیناسیون میکروب‌ها توسط آنتی‌بادی‌های IgA ممکن است عفونت‌زایی پاتوژن‌ها را کاهش دهد، آنها را در موکوس به دام بیندازد، و پاکسازی آنها از طریق حرکات دودی را تسهیل کند. در برخی موارد، ممکن است تعداد کمی از مولکول‌های آنتی‌بادی به یک میکروب متصل شده و تغییرات کنفورماسیونی در مولکول‌های سطحی ایجاد کنند و به این ترتیب مانع واکنش متقابل میکروب با پذیرنده‌های سلولی گردند. چنین واکنش‌هایی با آنتی‌بادی‌های علیه ویروس‌های خاصی مشاهده شده‌اند و نمونه‌هائی از اثرات آلوستریک (allosteric) آنتی‌بادی‌ها هستند.

خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم با واسطهٔ آنتی‌بادی‌ها تنها نیازمند نواحی اتصال به آنتی‌ژن مولکول‌های آنتی‌بادی می‌باشد. بنابراین، این خنثی‌سازی



شکل ۲-۱۳. خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها. **A.** آنتی‌بادی‌ها از اتصال میکروب‌ها به سلولها جلوگیری کرده و مانع آلوده‌شدن سلول‌های میزبان توسط میکروبها می‌گردند. **B.** آنتی‌بادی‌ها از انتشار میکروب‌ها از یک سلول آلوده به سلول غیرآلوده مجاور جلوگیری می‌کنند. **C.** آنتی‌بادی‌ها مانع از اتصال سموم به سلولها شده و در نتیجه اثرات پاتولوژیک سموم را مهار می‌کنند.

ممکن است توسط هر ایزوتایپی از آنتی‌بادی‌های موجود در گردش خون و ترشحات مخاطی ایجاد شود و به طور تجربی یا درمانی قطعات Fab یا F(ab)2 آنتی‌بادی‌های اختصاصی نیز بدون مناطق Fc زنجیره‌های سنگین می‌توانند چنین اثری داشته باشند. بیشتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در خون از ایزوتایپ IgG و در اندام‌های مخاطی عمدتاً از ایزوتایپ IgA هستند. مؤثرترین آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، آنهایی هستند که میل پیوندی (affinity) بالائی برای آنتی‌ژن‌های خود دارند. آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا بر اثر روند بلوغ میل پیوندی حاصل می‌شوند (فصل ۱۲ را ببینید). بیشتر واکسن‌های پیش‌گیری کننده (prophylactic) با تحریک تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و دارای میل پیوندی بالا عمل می‌کنند (جدول ۱-۱۳). مکانیسمی که در میکروب‌ها جهت گریز از ایمنی میزبان تکامل یافته است، بروز موتاسیون در ژن‌های کدکنندهٔ آنتی‌ژن‌های سطحی می‌باشد که اهداف آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده محسوب می‌شوند (فصل ۱۶ را ببینید). نقش آنتی‌بادی‌ها در خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم در محل‌های آناتومیک ویژه، به خصوص در بافت‌های مخاطی و جنینی، در فصل ۱۴ بحث خواهد شد.

اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز با واسطهٔ آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌های IgG میکروب‌ها را می‌پوشانند (اپسونیزه می‌کنند) و از طریق اتصال به پذیرنده‌های Fc

جدول ۳-۱۳. پذیرنده‌های Fc[a]

FcR	میل پیوندی برای ایمونوگلبولین	انتشار سلولی	عملکرد
FcγRI (CD64)	بالا (K_d~10^{-9}M)؛ به IgG1 و IgG3 متصل می‌شود، می‌تواند به IgG مونومر اتصال شود	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها؛ ائوزینوفیل‌ها	فاگوسیتوز؛ فعال‌کردن فاگوسیتها
FcγRIIA(CD32)	پایین (K_d~10^{-7}M)	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها؛ سلول‌های دندریتیک، ائوزینوفیل‌ها، پلاکت‌ها	فاگوسیتوز؛ فعال‌کردن سلول
FcγRIIB(CD32)	پایین (K_d~10^{-7}M)	لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سایر سلول‌ها	مهار بازخوردی (فیدبکی) پذیرنده‌های سلولی مختلف
FcγRIIC (CD32)	پایین (K_d~10^{-7}M)	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK	فاگوسیتوز، فعال‌کردن سلول
FcγRIIIA(CD16)	پایین (K_d~10^{-6}M)	سلولهای NK، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک	سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی (ADCC)
FcγRIIIB (CD16)	پایین (K_d~10^{-6}M)؛ پروتئین متصل به GPI	نوتروفیل‌ها	فاگوسیتوز (بدون کارایی)
FcεRI	بالا (K_d~10^{-10}M)؛ به IgE مونومر متصل می‌شود	ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها	فعال‌کردن سلول (دگرانولاسیون)
FcεRII (CD23)	پایین (K_d~10^{-7}M)	لنفوسیت‌های B، ائوزینوفیل‌ها، سلولهای لانگرهانس	ناشناخته
FcαR (CD89)	پایین (K_d~10^{-6}M)	نوتروفیل‌ها،ائوزینوفیل‌ها،مونوسیت‌ها	فعال‌کردن سلول؟

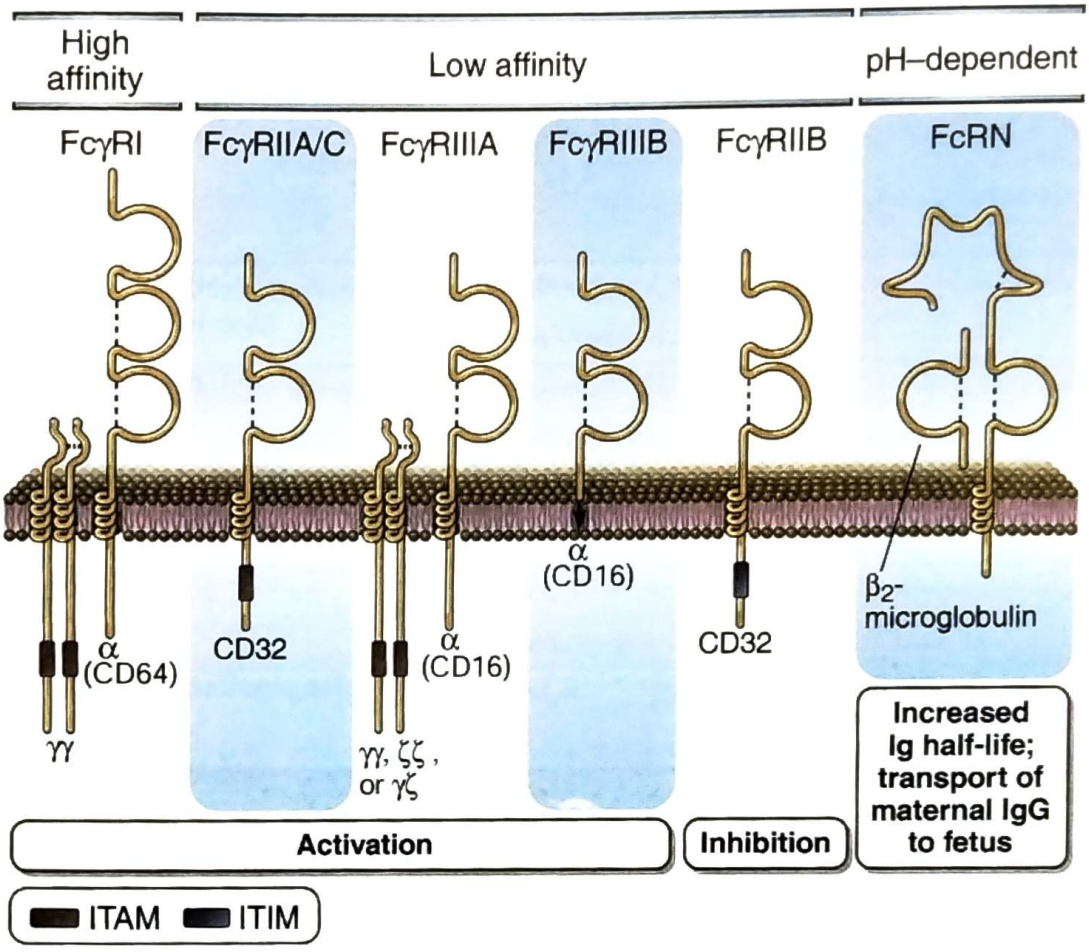
a. ۳ گروه از پذیرنده‌های Fcγ به صورت I، II و III نام‌گذاری شده‌اند و ایزوفرم‌ها در دو تای آنها A، B و C نام دارند.

GPI, glycophosphatidylinositol; IgG, immunoglobulin G; NK, natural killer.

فاگوسیت‌ها، باعث تقویت فاگوسیتوز آنها می‌شوند. فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و نوتروفیل‌ها، میکروب‌ها را برای کشتن و تجزیه داخل سلولی، ابتدا می‌بلعند. این فاگوسیت‌ها،انواع پذیرنده‌های سطحی را بروز می‌دهند که به طور مستقیم به میکروب‌ها متصل شده و آنها را می‌بلعند، بدون این که نیازی به حضور آنتی‌بادی‌ها باشد که یک مکانیسم ایمنی ذاتی محسوب می‌شود (فصل ۴ را ببینید). اگر فاگوسیت با میل پیوندی بالا به ذره متصل شود، کارایی این روند به طور قابل ملاحظه‌ای بالا می‌رود. فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و نوتروفیل‌ها دارای پذیرنده‌هائی برای نواحی Fc آنتی‌بادی‌های IgG هستند که به طور اختصاصی به ذرات پوشیده شده از آنتی‌بادی متصل می‌شوند. همچنین میکروب‌ها ممکن است توسط فرآوردهٔ حاصل از فعال‌شدن کمپلمان به نام C3b اپسونیزه شوند و در مرحلهٔ بعد، بر اثر اتصال به یک پذیرندهٔ لکوسیتی برای C3b، فاگوسیت گردند (این مطلب در قسمت‌های بعدی فصل شرح داده خواهد شد). همان‌طور که در فصل ۴ بحث شد، روند پوشیده شدن ذرات برای تسهیل فاگوسیتوز، **اپسونیزاسیون** (opsonization) نامیده می‌شود و عواملی که این عمل را انجام می‌دهند یعنی آنتی‌بادی‌ها، پروتئین‌های کمپلمان، و لکتین‌های پلاسمایی خاص، که **اپسونین‌ها** نامیده می‌شوند.

پذیرنده‌های Fc لکوسیتی

لکوسیت‌ها پذیرنده‌های Fc را بارز می‌نمایند که به نواحی ثابت آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند و در نتیجه فاگوسیتوز ذرات پوشیده شده با Ig را تحریک می‌نمایند



شکل ۳-۱۳. ترکیب زیرواحدی پذیرنده‌های Fcγ. مدل‌های شماتیک پذیرنده‌های Fc مختلف انسانی زنجیره‌های آلفا متصل‌شونده به Fc و زیرواحدهای انتقال‌دهندهٔ سیگنال را نشان می‌دهند. FcγRIIB پروتئین غشایی متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) با اعمال انتقال سیگنال نامشخص می‌باشد. FcγRIIA و FcγRIIC پذیرنده‌های فعال‌کننده با میل پیوندی پائین و از لحاظ ساختاری مشابه می‌باشند که تفاوت اندکی در الگوی بیان با یکدیگر دارند. توجه داشته باشید اگرچه FcγRIIA/C و FcγRIIB هر دو CD32 نامیده می‌شوند اما پروتئین‌های متفاوتی با عملکردهای مجزا می‌باشند (متن را ببینید). FcR نوزادی (FcRn) از لحاظ ساختار مشابه مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس I می‌باشد اما فاقد شیار اتصال به پپتید می‌باشد.

Ig, immunoglobulin; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif.

و سیگنال‌هایی را مخابره می‌کنند که فعالیت‌های لکوسیت‌ها را تنظیم می‌کنند؛ سایر پذیرنده‌های Fc انتقال آنتی‌بادی‌ها به مکان‌های مختلف را میانجی‌گری می‌کنند. پذیرنده‌های Fc برای ایزوتایپ‌های مختلف زنجیرهٔ سنگین Ig، بر سطح جمعیت‌های لکوسیتی فراوانی یافت می‌شوند و اعمال متفاوتی را در ایمنی انجام می‌دهند. از بین این پذیرنده‌های Fc، انواعی که در فاگوسیتوز ذرات اپسونیزه شده اهمیت بیشتری دارند، برای زنجیره‌های سنگین آنتی‌بادیهای IgG به نام پذیرنده‌های Fcγ، اختصاصی هستند؛ که در این فصل ابتدا در مورد آنها بحث خواهد شد. در مورد پذیرنده‌های Fc که به IgE متصل می‌شوند در فصل ۲۰ بحث خواهد شد. پیش‌تر به پذیرندهٔ Fc نوزادی (neonatal Fc receptor [FcRn]) که در سطح جفت، اندوتلیوم عروق و سایر سلول‌ها بارز می‌گردند و عملکردهای منحصر به فردی در ارتباط با انتقال IgG از میان جفت و محافظت از IgG در برابر turnover دارند، در فصل ۵

اشاره شد. در رابطه با پذیرندهٔ poly-Ig که غالباً در انتقال IgA از میان اپی‌تلیوم مخاطی، دخالت می‌نماید در فصل ۱۴ بحث می‌گردد.

پذیرنده‌های Fcγ به سه گروه براساس میل پیوندی آنها به زنجیره‌های سنگین زیر کلاس‌های مختلف IgG طبقه‌بندی می‌شوند. پذیرنده‌های مختلف Fc بر روی سلول‌های متفاوتی بارز می‌شوند (جدول ۳-۱۳). به طور کلی، کمپلکس‌های ایمنی حاوی IgG1 و IgG3 به طور مؤثر به پذیرنده‌های فعال کننده Fc متصل می‌شوند و کمپلکس‌های دارای IgG2 به خوبی متصل نمی‌شوند. IgG4 میل پیوندی خیلی کمی برای پذیرنده‌های فعال کننده Fc دارد و عملکردهای بیولوژیکی این ایزوتیپ آنتی‌بادی به خوبی شناخته نشده است. همهٔ پذیرنده‌های Fc توسط آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن‌ها و نه آنتی‌بادی‌های در گردش و آزاد، به صورت مطلوب فعال می‌شوند. اتصال کمپلکس‌های ایمنی به اغلب پذیرنده‌های Fc منجر به فعالسازی سلولی می‌شود بجز در مورد FcγRIIB که یک پذیرنده مهاری می‌باشد. همهٔ پذیرنده‌های Fcγ دارای یک زنجیرهٔ متصل‌شونده به لیگاند با نام زنجیرهٔ آلفا هستند که زنجیره‌های سنگین IgG را شناسایی می‌نماید (شکل ۳-۱۳). تفاوت در ویژگی‌ها یا میل پیوندی‌های هر FcγR برای ایزوتیپ‌های مختلف IgG بستگی به تفاوت‌های ساختاری این زنجیره‌های آلفا دارد. در همهٔ FcR ها به جزء FcγRII، زنجیرهٔ آلفا همراه با یک یا تعداد بیشتری زنجیره‌های پلی‌پپتیدی اضافی در انتقال سیگنال دخیل می‌باشد. اعمال انتقال سیگنال FcγRII با واسطهٔ دم سیتوپلاسمی این پذیرنده تک زنجیره‌ای انجام می‌شوند.

سه گروه اصلی از پذیرنده‌های Fc اختصاصی IgGوجود دارند، که دو گروه آنها دارای چندین ایزوفرم می‌باشند که احتمالاً در ساختار و عملکرد متفاوت هستند (جدول ۳-۱۳ را ببینید). اینها در لیستی که در ادامه آمده است، توضیح داده می‌شوند. عملکردهای منحصر به فرد FcRn در فصل‌های ۵ و ۱۴ بحث شده‌اند.

- ***FcγRI*** (CD) اصلی‌ترین پذیرندهٔ Fcγ فاگوسیتی است. این پذیرنده بر سطح ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها بارز می‌شود و با میل پیوندی بالا به IgG1 و IgG3 (K_d=10^{-8}-10^{-9}M) ثابت تفکیک) متصل می‌گردد. ناحیه وسیع انتهای آمینی خارج سلولی زنجیرهٔ آلفا متصل شونده به Fc به صورت سه دومین متوالی شبه Ig تا می‌خورد. زنجیرهٔ آلفا FcγRI با یک پروتئین همودایمر انتقال‌دهنده سیگنال دارای پیوند دی‌سولفیدی همراه می‌باشد که زنجیرهٔ γ FcR نامیده می‌شود. این زنجیرهٔ گاما همچنین در کمپلکس‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال همراه با FcγRIII، FcαR و FcεRI نیز یافت می‌شود. زنجیرهٔ γ دارای انتهای کوتاه آمینی در خارج سلول و انتهای طویل کربوکسیلی در سیتوپلاسم می‌باشد و از نظر ساختمانی شباهت زیادی به زنجیرهٔ ζ (زتا) کمپلکس پذیرنده سلول T (TCR) دارد. همچون زنجیرهٔ TCR ζ، زنجیرهٔ γ FcR دارای یک موتیف فعال‌سازی با ساختار تیروزین در پذیرندهٔ ایمنی (ITAM) می‌باشد که موجب تجمع پذیرنده‌ها همراه با فعال‌شدن پروتئین تیروزین کینازها می‌گردد. اتصال متقاطع چندین مولکول IgG متصل به پذیرندهٔ Fc توسط آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی منجر به فعال‌سازی سلول می‌شود.
- ***FcγRII*** (CD32) به IgG1 و IgG3 با میل پیوندی پائین (K_d=10^{-6}M) متصل می‌شود. gene duplication و تنوع ژنی (diversification) باعث تولید سه شکل از این پذیرنده با نام‌های C و B و FcγRII A می‌شود. این ایزوفرم‌ها دارای دومین‌های خارج سلولی مشابه و ویژگی‌های یکسانی برای لیگاند هستند، اما در ساختار دم سیتوپلاسمی، توزیع سلولی و اعمال متفاوت می‌باشند. FcγRIIA بر سطح نوتروفیل‌ها، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و سلول‌های دندریتیک بارز می‌شود. این مولکول در فاگوسیتوز ذرات اپسونیزه شده دخالت می‌نماید در حالی که FcγRIIC در فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، نوتروفیل‌ها و سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) بارز می‌شود. دم‌های سیتوپلاسمی FcγRIIA و FcγRIIC حاوی ITAM ها می‌باشند که پس از مجتمع‌شدن توسط ذرات یا سلول‌های پوشیده شده با IgG1 یا IgG3 یک سیگنال فعال‌سازی به فاگوسیت‌ها ارسال می‌نماید. بر سطح DCها، این پذیرنده می‌تواند منجر به برداشت آنتی‌ژن موجود در کمپلکس‌های ایمنی و متعاقباً فعال‌سازی سلول T شود. FcγRIIB یک

پذیرندهٔ مهاری است که بر سطح سلول‌های میلوئیدی و سلول‌های B بارز می‌شود. این مولکول تنها پذیرندهٔ Fc بر سطح سلول‌های B می‌باشد. نقش این پذیرنده در فیدبک آنتی‌بادی در فصل ۱۲ شرح داده شده است.

- ***FcγRIII*** (CD16) همچنین یک پذیرندهٔ با میل پیوندی پائین برای IgG می‌باشد. قسمت خارج سلولی متصل شونده به لیگاند در پذیرندهٔ FcγRIII از لحاظ ساختار، میل پیوندی و ویژگی برای IgG شبیه FcγRII می‌باشد. این پذیرنده به دو شکل وجود دارد که هر کدام توسط ژنی مجزا کد می‌شود. ایزوفرم FcγRIIIA یک پروتئین غشاءگذر (transmembrane) است که به طور عمده بر سطح سلول‌های NK و همچنین بر سطح ماکروفاژها و DCها بارز می‌شود. FcγRIIIA با همودایمرهایی از زنجیرهٔ γ FCR، همودایمرهایی از زنجیرهٔ ζ TCR یا هترودایمرهایی متشکل از زنجیرهٔ γ FcR و زنجیرهٔ ζ در ارتباط می‌باشد. این زنجیره‌های همراه حاوی ITAMهایی هستند که به محض اتصال آنتی‌بادی به پذیرنده‌های Fc، سیگنال‌های فعال کننده ارسال می‌کنند و بنابراین برای عملکردهای این پذیرنده‌ها ضروری هستند. ایزوفرم FcγRIIIB یک پروتئین متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) می‌باشد که بر سطح نوتروفیل‌ها بارز می‌شود؛ این پذیرنده در فاگوسیتوز یا فعال‌شدن نوتروفیل‌ها مشارکت نمی‌کند و عملکرد آن به خوبی مشخص نشده است.

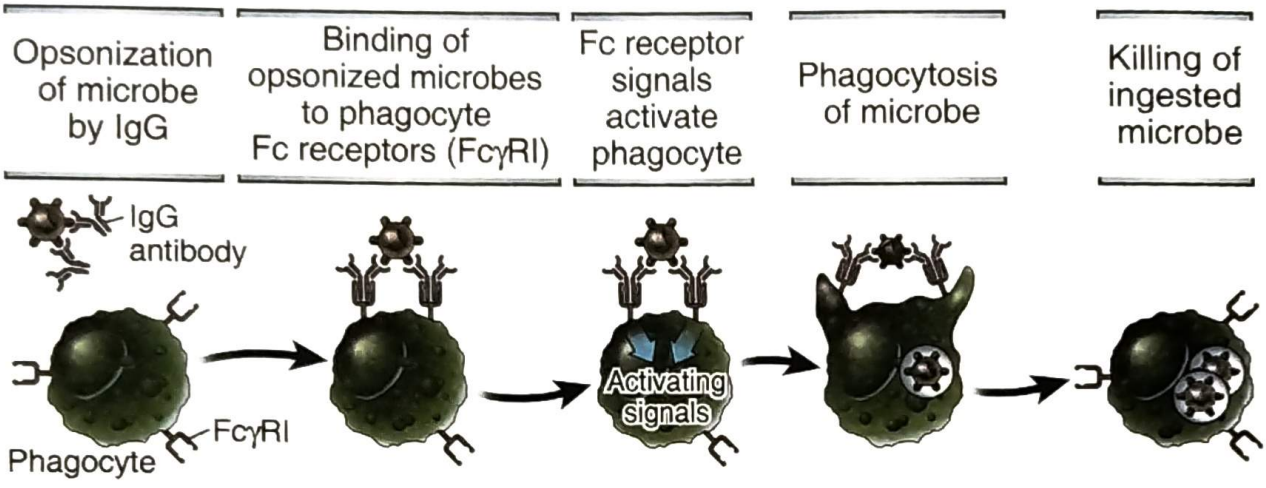
علاوه بر این پذیرنده‌های Fcγ، پذیرنده‌هایی برای زنجیره‌های سنگین IgE و IgA وجود دارد (جدول ۳-۱۳ را ببینید). FCεRI در فصل ۲۰ توصیف شده است. عملکرد FcαR به خوبی مشخص نشده است.

نقش پذیرنده‌های Fcγ در فاگوسیتوز و فعال‌شدن فاگوسیت‌ها

اتصال پذیرنده‌های Fc روی فاگوسیت‌ها به ذرات پوشیده شده با مولکول‌های آنتی‌بادی منجر به احاطه نمودن این ذرات و فعال شدن فاگوسیت‌ها می‌شود (شکل ۴-۱۳). زیرکلاس‌های IgG که به نحو بهتری به این پذیرنده‌ها متصل می‌شوند (IgG1 و IgG3) اپسونین‌های مؤثرتری برای تقویت فاگوسیتوز هستند. همان‌طور که پیشتر بحث شد، FcγRI، پذیرندهٔ Fcγ با میل پیوندی بالا بر روی سلول‌های فاگوسیت کننده و مهمترین پذیرنده جهت فاگوسیتوز ذرات اپسونیزه شده می‌باشد.

ذرات اپسونیزه شده به درون وزیکول‌هائی به نام فاگوزوم‌ها برده می‌شوند این وزیکول‌ها با لیزوزوم‌ها ادغام (fusion) می‌شوند و ذرات فاگوسیت شده در این فاگولیزوزوم‌ها تخریب می‌گردند. فعال‌شدن نیازمند اتصال متقاطع FcR (cross-linking) ها توسط چندین مولکول Ig مجاور هم (مثل میکروب‌های پوشیده با آنتی‌بادی یا کمپلکس‌های ایمنی) می‌باشد. اتصال متقاطع زنجیره‌های آلفا متصل به لیگاند یک FcR باعث وقایع انتقال سیگنال (signal transduction) می‌شود که این وقایع شبیه آن چیزی است که پس از اتصال متقاطع پذیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها رخ می‌دهد (فصل ۷ را ببینید). این وقایع شامل فسفوریله‌شدن تیروزین ITAM ها با واسطهٔ کیناز SRC در زنجیره‌های انتقال سیگنال FcR ها؛ فراخوانی کینازهای خانوادهٔ Syk به ITAM ها با واسطهٔ دومین SH2؛ فعال‌شدن فسفاتیدیل اینوزیتول ـ ۳ ـ کیناز؛ فراخوانی مولکول‌های آداپتور از جمله SLP-76 و BLNK؛ و فراخوانی آنزیم‌هایی همچون فسفولیپاز Cγ و کینازهای خانوادهٔ TEC می‌باشد. این وقایع منجر به تولید IP3 و DAG و افزایش کلسیم سیتوزولی می‌شود.

مسیرهای سیگنالینگ پایین دست پذیرنده FCγ پاسخ‌هایی را در لکوسیت‌ها القاء می‌کند که شامل نسخه‌برداری از ژن‌های کدکننده سایتوکاین‌ها، واسطه‌های التهابی و آنزیم‌های میکروب‌کشی و نیز تحرک اسکلت سلولی می‌باشد که منجر به فاگوسیتوز، اگزوسیتوز گرانول‌ها و مهاجرت سلولی می‌شوند. مواد میکروب‌کش مهمی که در فاگوسیت‌های فعال شده تولید می‌شوند واسطه‌های فعال اکسیژن، اکسید نیتریک و آنزیم‌های هیدرولیتیک می‌باشند. اینها همان موادی هستند که در پاسخ‌های ایمنی ذاتی توسط فاگوسیت‌های فعال تولید می‌شوند و در فصل ۴ توضیح داده شدند. همان مواد میکروب‌کش مشابه، ممکن است آسیب‌های بافتی ایجاد کنند؛ این مکانیسم آسیب بافتی با واسطهٔ آنتی‌بادی در بیماری‌های ازدیاد حساسیت نقش مهمی دارد (فصل ۱۹ را نگاه کنید). موش‌های حذف ژن شده



شکل ۴-۱۳. اپسونیزاسیون با واسطهٔ آنتی‌بادی و فاگوسیتوز میکروب‌ها. آنتی‌بادی‌های متعلق به زیرکلاسهای خاص ایمونوگلبولین G (IgG) به میکروب‌ها متصل می‌شوند و سپس به وسیله پذیرنده‌های Fc فاگوسیت‌ها مورد شناسایی قرار می‌گیرند. سیگنال‌های ارسالی از پذیرنده‌های Fc، فاگوسیتوز میکروب‌های اپسونیزه‌شده را افزایش می‌دهند و فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند تا این میکروب‌ها را از بین ببرند. مکانیسم‌های میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها در فصل ۴ (شکل ۱۷-۴) و فصل ۱۰ (شکل ۷-۱۰) توضیح داده شده است.

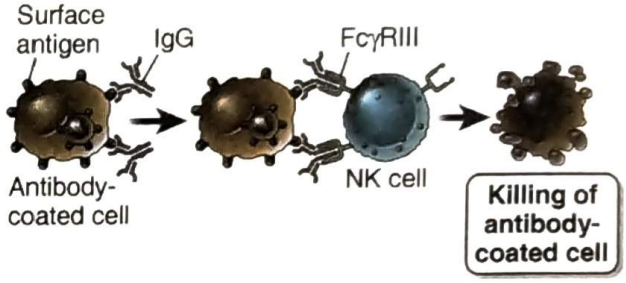
فاقد زنجیرهٔ آلفا متصل شونده به لیگاند FcγRI یا زنجیرهٔ گامای FcR انتقال دهندهٔ سیگنال، در دفاع با واسطهٔ آنتی‌بادی علیه میکروب‌ها دچار اختلال هستند و این موش‌ها نمی‌توانند برخی از اشکال آزار بافتی با واسطهٔ آنتی‌بادی IgG را ایجاد نمایند، که این یافته‌ها نشان‌دهنده نقش اساسی پذیرنده‌های Fc در روندهای ذکر شده می‌باشد.

ارسال سیگنال‌های مهاری توسط پذیرندهٔ FcγRIIB

پذیرنده FcγRIIB یک پذیرنده Fc مهاری است که قبلاً در زمینه سیگنال‌رسانی مهاری در سلول‌های B و فرضیه بازخورد آنتی‌بادی (antibody feedbock) مورد بحث قرار گرفت (فصل ۱۲). FcγRIIB همچنین بر سطح سلول‌های دندریتیک، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها بارز می‌شود و ممکن است در تنظیم پاسخ‌های این سلول‌ها در برابر فعال‌شدن به واسطه پذیرنده‌های Fc و سایر محرک‌ها نقش داشته باشد. یک درمان تجربی، اما معمولاً مفید برای چندین بیماری خودایمن و التهابی، تجویز داخل وریدی ایمونوگلبولین pooled human IgG (IVIG) است. IVIG احتمالاً به FcγRIIB متصل شده و سیگنال‌های مهاری به لنفوسیت‌های B و سلول‌های میلوئید ارسال می‌کند، بنابراین تولید آنتی‌بادی را کاهش داده و التهاب را مهار می‌نماید. اگرچه مکانیسم‌های زیاد دیگری برای توضیح نحوهٔ عملکرد IVIG پیشنهاد شده است.

سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی

سلولهای NK و سایر لکوسیت‌ها از طریق پذیرنده‌های Fc به سلول‌های پوشیده از آنتی‌بادی متصل می‌شوند و منجر به تخریب آنها می‌گردند. این روند، سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی (ADCC) (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) نامیده می‌شود (شکل ۵-۱۳). این فرایند، در ابتدا به عنوان عملکرد سلولهای NK شرح داده شد که از پذیرندهٔ Fc خود به نام FcγRIIIA (CD16) جهت اتصال به سلولهای پوشیده‌شده از آنتی‌بادی استفاده می‌کنند. FcγRIIIA پذیرنده‌ای با میل پیوندی پائین است که به مولکول‌های IgG مجتمع (clustered) عرضه شده در سطوح سلولی متصل می‌شود ولی نمی‌تواند به IgG مونومر در گردش خون اتصال یابد. بنابراین، ADCC تنها زمانی اتفاق می‌افتد که سلول هدف با مولکول‌های آنتی‌بادی پوشیده شده باشد و IgG آزاد در پلاسما نه قادر به فعال‌کردن سلول‌های NK



شکل ۵-۱۳. سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی. آنتی‌بادی‌هایی از زیرکلاس‌های خاص ایمونوگلبولین G (IgG) به سلولها (مانند سلولهای آلوده) متصل می‌شوند و نواحی Fc آنتی‌بادی‌های اتصال‌یافته به وسیلهٔ پذیرندهٔ Fcγ بر سطح سلولهای NK شناسایی می‌شوند. سلول‌های کشنده طبیعی (NK) فعال می‌شوند و سلول‌های پوشیده از آنتی‌بادی را از بین می‌برند.

می‌باشد و نه با IgG اتصال یافته به سطح سلول جهت چسبیدن به FcγRIII به طور مؤثر رقابت می‌کند. اشغال FcγRIII به وسیلهٔ سلول‌های هدف پوشیده شده از آنتی‌بادی، سلول‌های NK را فعال می‌نماید تا سایتوکاین‌هائی نظیر IFN-γ را سنتز و ترشح کنند و نیز محتویات گرانولی خود را تخلیه نمایند که مسئول بروز اثرات کشندگی این نوع سلول می‌باشند (فصل ۴ را ببینید).

ADCC را به راحتی می‌توان در خارج بدن (in vitro) نشان داد، ولی نقش آن در دفاع میزبان علیه میکروب‌ها ثابت نشده است. احتمالاً ADCC یک مکانیسم جهت حذف سلول‌های پوشیده با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال درمانی اختصاصی مثل سلول‌های B و سلول‌های توموری مشتق از سلول B که توسط آنتی‌بادی ضد CD20 مورد هدف قرار گرفته‌اند، می‌باشد.

پاکسازی کرم‌ها با واسطه آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها همراه با یکدیگر، در دفع و کشتن برخی انگل‌های کرمی شرکت دارند. کرم‌ها درشت‌تر از آن هستند که بتوانند توسط فاگوسیت‌ها بلعیده شوند و پوشش آنها نسبت به فرآورده‌های میکروب‌کش نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها نسبتاً مقاوم می‌باشد. با این حال، یک پروتئین کاتیونیک سمی به نام پروتئین بازی اصلی (major basic protein) موجود در گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها توانائی کشتن کرم‌ها را دارد. پاسخ ایمنی به انگل‌های کرمی از طریق فعال‌سازی سلول Th2، تولید آنتی‌بادی IgE و ائوزینوفیلی انجام می‌شود، که مطرح کنندهٔ این است که همهٔ آنها می‌توانند در دفاع همکاری کنند. آنتی‌بادی‌هایی که کرم‌ها را می‌پوشانند، به خصوص IgG، می‌توانند به پذیرنده‌های Fc سطح ائوزینوفیل‌ها متصل شده و موجب دگرانولاسیون ائوزینوفیل‌ها، آزادسازی پروتئین‌های کاتیونیک گرانولی و سایر واسطه‌ها شوند که انگل‌ها را از بین می‌برند. نه ائوزینوفیل‌های انسان و نه ائوزینوفیل‌های موش هیچ کدام، سطح قابل ملاحظه‌ای از پذیرنده‌های IgE با میل پیوندی بالا را بارز نمی‌کنند، و این پذیرنده‌ها در ائوزینوفیل‌های انسان فاقد زنجیرهٔ β انتقال دهندهٔ سیگنال می‌باشند، بنابراین نقش مستقیم IgE در فعال‌سازی این سلول‌ها بعید به نظر می‌رسد. ائوزینوفیل‌های انسان می‌توانند پذیرندهٔ IgE با میل پیوندی پایین (CD23) را بارز نمایند، اما عملکرد CD23 بر سطح این سلول‌ها به خوبی مشخص نشده است. آنتی‌بادی‌های IgE که آنتی‌ژن‌ها را بر سطح کرم‌ها شناسایی می‌کند احتمالاً باعث آغاز دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌های موضعی یا بازوفیل‌ها از طریق پذیرندهٔ IgE با میل پیوندی بالا می‌شود (فصل ۲۰ را ببینید). واسطه‌های ماست‌سل احتمالاً باعث القاء انقباض برونش و افزایش تحریک روده می‌شوند که از این طریق در دفع کرم‌ها از جایگاه‌هایی مثل مجاری هوایی و لومن مجرای گوارش دخالت می‌نمایند.

سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان یکی از مکانیسم‌های اجرائی اصلی ایمنی هومورال و نیز مکانیسم اجرائی مهمی جهت ایمنی ذاتی محسوب می‌شود. نقش کمپلمان در ایمنی ذاتی را در فصل ۴ به طور خلاصه ذکر کردیم. اینک فعال‌شدن و تنظیم سیستم کمپلمان را با جزئیات بیشتر شرح می‌دهیم.

واژهٔ "کمپلمان" از آزمایشاتی که به وسیلهٔ ژولز بورده (Jules Bordet) اندکی بعد از کشف آنتی‌بادی‌ها انجام شد، مشتق شده است. او نشان داد که اگر سرم تازه‌ای را که حاوی یک آنتی‌بادی ضدباکتری است، در درجه حرارت فیزیولوژیک (۳۷°C) به باکتری‌ها اضافه کنند، سبب لیز باکتری‌ها می‌شود.

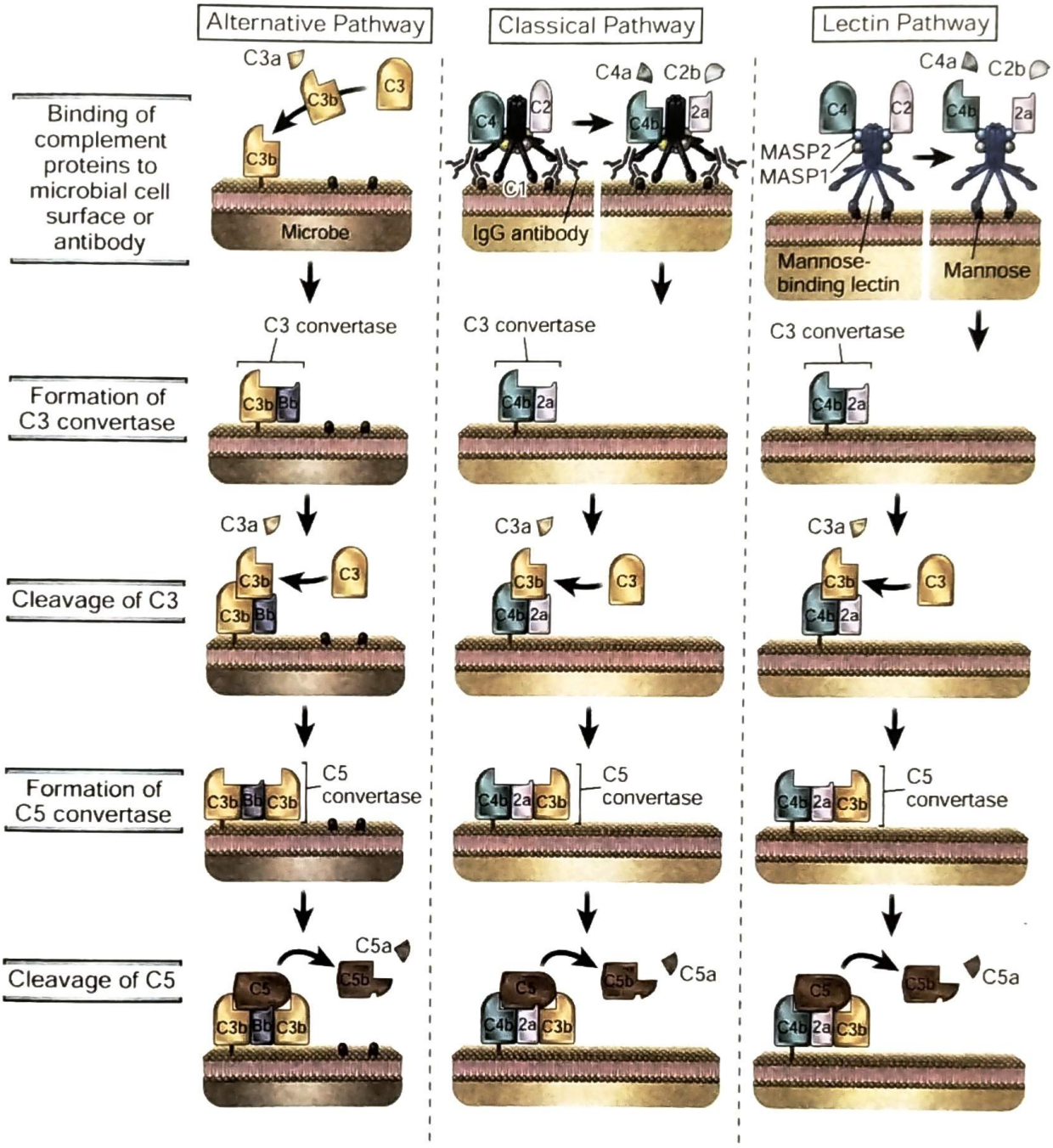
ولی اگر سرم تا ۵۶°C یا بیشتر گرم شود، خاصیت لیزکنندگی خود را از دست می‌دهد. این پدیده به علت کاهش فعالیت آنتی‌بادی نیست، چون آنتی‌بادی‌ها در برابر حرارت نسبتاً مقاوم هستند و حتی سرم حرارت دیده قادر به آگلوتینه کردن باکتری‌ها می‌باشد. خاصیت لیزکنندگی سرم ممکن است از طریق اضافه‌کردن سرم تازه، حتی از حیواناتی که ایمیونیزه نشده‌اند، احیا گردد. بورده نتیجه گرفت که به منظور لیز باکتری‌ها، سرم باید حاوی جزء دیگر حساس به حرارتی باشد که در همهٔ افراد وجود دارد و به عمل لیزکنندگی آنتی‌بادی‌ها کمک می‌کند یا مکمل (complement) آن می‌باشد. این جزء بعدها به نام کمپلمان نامیده شد.

سیستم کمپلمان شامل پروتئین‌های سرمی و سطح سلولی می‌باشد که به صورت کاملاً منظم با همدیگر و با سایر مولکول‌های سیستم ایمنی وارد واکنش می‌شوند تا محصولاتی تولید نمایند که باعث حذف میکروب‌ها شوند. پروتئین‌های کمپلمان، پروتئین‌های پلاسمائی هستند که به طور طبیعی، غیرفعال می‌باشند و تنها در شرایط خاصی فعال می‌شوند تا فرآورده‌هائی تولید کنند که مسئول انجام اعمال اجرائی مختلف کمپلمان می‌باشند. فعال‌شدن سیستم کمپلمان ویژگی‌های متعددی دارد که برای عملکرد طبیعی آن ضروری هستند.

- ***سیستم کمپلمان توسط میکروب‌ها و آنتی‌بادی‌ها و لکتین‌های متصل به میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شود.*** بنابراین، کمپلمان حملهٔ ایمنی را بر روی سطوح میکروبی متمرکز می‌کند. مکانیسم‌های فعال‌شدن اولیه بعداً شرح داده خواهد شد.
- ***فعال‌شدن کمپلمان شامل پروتئولیز متوالی پروتئین‌ها است تا سبب تولید کمپلکس‌های آنزیمی با فعالیت پروتئولیتیک گردد.*** پروتئین‌هایی که بر اثر عمل سایر پروتئازها، فعالیت آنزیمی پروتئولیتیک به دست می‌آورند، زایموژن (zymogen) نامیده می‌شوند. فرآیند فعال شدن متوالی زایموژن که خصوصیت تعیین کننده آبشار آنزیمی پروتئولیتیک است، از مشخصات سیستم‌های انعقادی و کینین نیز به شمار می‌رود. آبشارهای پروتئولیتیک باعث تقویت قابل ملاحظه و سریع می‌شوند چون هر مولکول آنزیم فعالی که در یک مرحله تولید می‌گردد، می‌تواند در مرحلهٔ بعد مولکول‌های آنزیمی فعال‌شدهٔ متعدد را تولید نماید.
- ***بسیاری از فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان که از نظر بیولوژیکی فعال هستند، به طور کووالان به سطوح سلولی میکروبی یا آنتی‌بادی‌های اتصال‌یافته به میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها و اجسام آپوپتوتیک، می‌چسبند.*** در فاز مایع، پروتئین‌های کمپلمان یا غیرفعال هستند یا به طور گذرا (برای چند ثانیه) فعال می‌شوند، ولی بعد از اتصال به میکروب‌ها، آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های در حال مردن، به طور پایدار فعال می‌گردند. بنابراین فعال‌شدن کامل و در نتیجه اعمال بیولوژیک سیستم کمپلمان به سطوح سلولی میکروبی یا نواحی اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌ها محدود می‌گردد و هرگز در خون اتفاق نمی‌افتد.
- ***فعال شدن کمپلمان به وسیلهٔ پروتئین‌های تنظیمی که بر سطح سلول‌های طبیعی میزبان و نه بر سطح میکروب‌ها یافت می‌شوند، مهار می‌گردد.*** پروتئین‌های تنظیمی نوعی سازش سلول‌های طبیعی برای کاهش آسیب با واسطهٔ کمپلمان به سلول‌های میزبان هستند. به دلیل آن که میکروب‌ها این پروتئین‌های تنظیمی را ندارند، فعال شدن کمپلمان بر سطوح میکروبی اتفاق می‌افتد.

مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان

سه مسیر فعال‌شدن کمپلمان عبارتند از مسیر کلاسیک (classic pathway) که به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های IgM و IgG اتصال یافته به آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شود؛ مسیر آلترناتیو (alternative pathway) که بر روی سطوح سلولی میکروبی و در غیاب آنتی‌بادی فعال می‌گردد و مسیر لکتین (lectin pathway) که به وسیلهٔ لکتین‌های پلاسمایی که به کربوهیدرات‌های سطحی روی میکروبها متصل می‌شود فعال می‌شود (شکل ۶-۱۳). نام‌گذاری *کلاسیک* و *آلترناتیو* به این دلیل صورت گرفته که در ابتدا مسیر کلاسیک کشف و شناسایی شده است، ولی مسیر آلترناتیو از نظر فیلوژنی قدیمی‌تر می‌باشد. مسیرهای آلترناتیو و لکتین مکانیسم‌های اجرائی ایمنی ذاتی می‌باشند در حالی که مسیر کلاسیک یکی از مکانیسم‌های اصلی



شکل ۶-۱۳. مراحل اولیه فعال‌شدن کمپلمان از مسیرهای آلترناتیو، کلاسیک و لکتین. مسیر آلترناتیو با اتصال C3b به سطوح فعال‌کنندهٔ مختلف نظیر دیواره‌های سلولی میکروبی و مسیر کلاسیک با اتصال C1 به کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی و مسیر لکتین با اتصال یک لکتین پلاسمایی به میکروب‌ها، آغاز می‌گردد. C3b که تحت تأثیر مبدل C3 تولید می‌شود، به سطح سلول میکروبی یا آنتی‌بادی اتصال یافته و به عنوان جزئی از آنزیم تجزیه کنندهٔ C5 (مبدل C5) عمل می‌کند و باعث آغاز مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان می‌شود. مراحل انتهایی هر سه مسیر یکسان هستند (نشان‌داده نشده‌اند) و کمپلمان فعال‌شده به وسیلهٔ هر سه مسیر، اعمال مشابهی را انجام می‌دهد.

MASP, Mannose-binding lectin-associated serine protease

ایمنی هومورال آداپتیو به شمار می‌رود.

واقعهٔ اصلی در فعال‌شدن کمپلمان شامل پروتئولیز پروتئین C3 کمپلمان و تولید فرآورده‌های فعال از نظر بیولوژیکی می‌باشد و در مرحلهٔ بعد محصولی از C3 به

نام C3b به طور کووالان به سطوح سلولی میکروبی یا آنتی‌بادی اتصال یافته به آنتی‌ژن می‌چسبد (شکل ۶-۱۳ را ببینید). اگرچه مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان در نحوهٔ آغازشدن تفاوت دارند، همهٔ آنها منجر به تجزیه‌شدن فراوان‌ترین پروتئین کمپلمان، C3، می‌شوند. فعال‌شدن کمپلمان موجب تولید یک کمپلکس پروتئولیتیک، به نام مبدل C3 (C3 convertase) می‌باشد که C3 را به دو جزء به نام‌های C3a و C3b می‌شکند، می‌شود؛ (به طور قراردادی، محصولات پروتئولیتیک هر یک از پروتئین‌های کمپلمان توسط پسوندهای حروف کوچک مشخص می‌شوند؛ a نشانهٔ فرآوردهٔ کوچکتر و b نشانهٔ فرآوردهٔ بزرگتر است؛ C2 به دلایل تاریخی، استثنا می‌باشد.). C3b به طور کووالان به سطوح سلولی میکروبی یا مولکول‌های آنتی‌بادی متصل به آنتی‌ژن، متصل می‌شود. تمام اعمال بیولوژیک کمپلمان وابسته به تجزیهٔ پروتئولیتیک C3 می‌باشند. برای نمونه، فعال‌شدن کمپلمان باعث تقویت فاگوسیتوز می‌شود زیرا C3b به طور کووالان به میکروب‌ها متصل می‌شود و فاگوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) پذیرنده‌هایی برای C3b دارند. پپتیدهای حاصل از پروتئولیز C3 (و سایر پروتئین‌های کمپلمان) التهاب را تحریک می‌کنند.

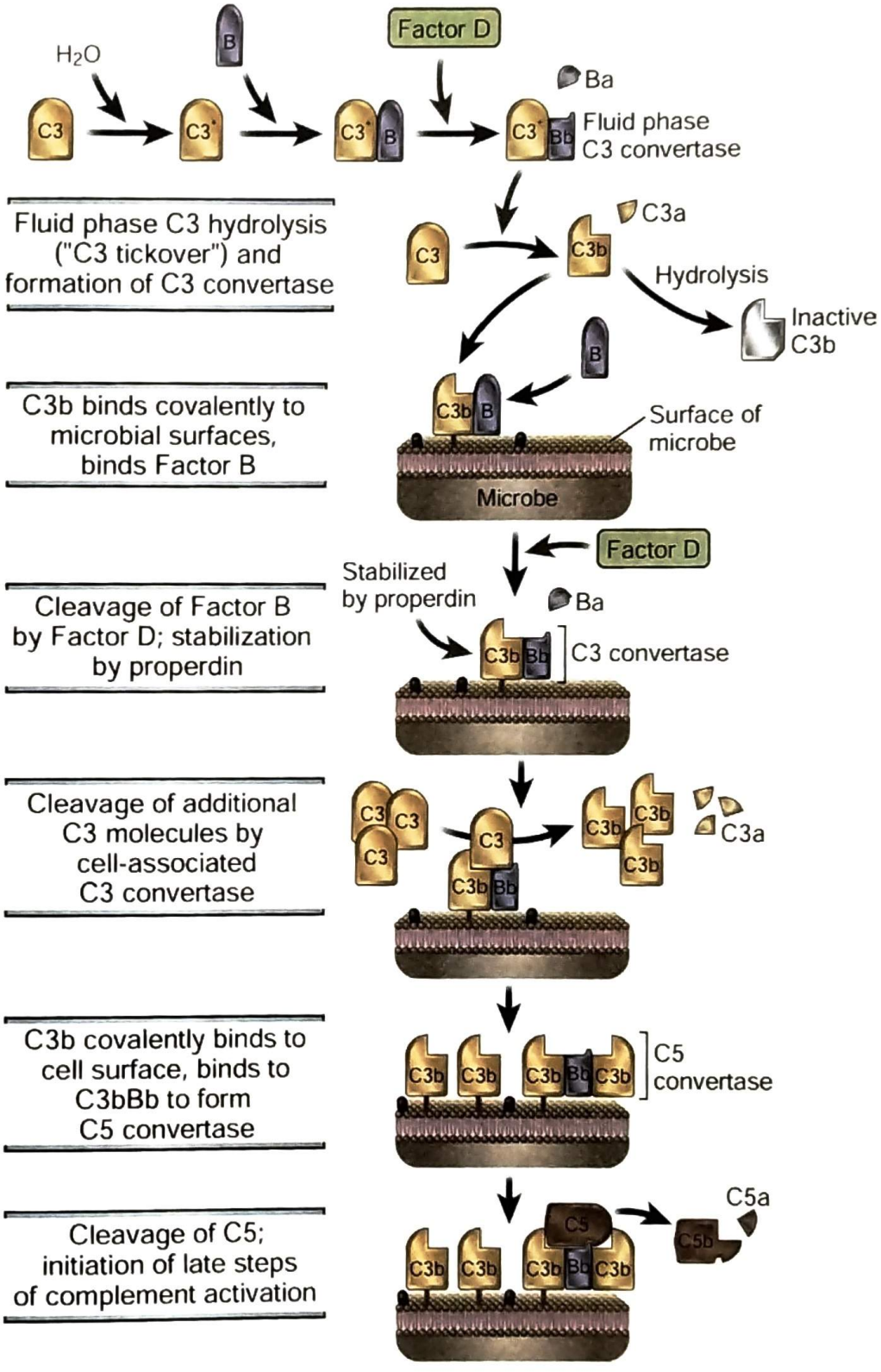
در هر سه مسیر فعال‌سازی کمپلمان، بعد از تولید C3b توسط مبدل C3، یک کمپلکس آنزیمی دوم به نام مبدل C5 (C5 convertase) شکل می‌گیرد، که C5 را به C5a و C5b می‌شکند. مبدل C5 منجر به هر دو التهاب (از طریق تولید قطعهٔ C5a) و تشکیل منافذ در غشاهای اهداف میکروبی می‌گردد. مسیرهای فعال‌سازی کمپلمان در چگونگی تولید C3b متفاوت‌اند اما بعد از شکستن C5، یک سکانس مشترکی از واکنش‌ها را دنبال می‌کنند.

با این مقدمه، مسیرهای آلترناتیو، کلاسیک و لکتین را با جزئیات بیشتر شرح می‌دهیم.

مسیر آلترناتیو

مسیر آلترناتیو فعال‌شدن کمپلمان منجر به پروتئولیز C3 و اتصال پایدار فرآوردهٔ حاصل از تجزیهٔ آن یعنی C3b به سطوح میکروبی می‌گردد بدون این‌که نیازی به حضور آنتی‌بادی باشد (شکل ۷-۱۳ و جدول ۴-۱۳). در حالت طبیعی، C3 پلاسمایی به طور مداوم هیدرولیز می‌شود و سپس با سرعت اندک (۱٪ تا ۲٪ از کل C3 پلاسمایی در هر ساعت) تجزیه می‌شود تا C3b تولید کند، این روند C3 tickover نامیده می‌شود. این روند شامل فاکتورهای B و D هست که جلوتر توضیح داده می‌شود. پروتئین C3 حاوی یک پیوند تیواستر واکنش‌دهنده است که در یک ناحیه‌ای از پروتئین به نام دومین تیواستر پنهان شده است. هنگامی که C3 شکسته می‌شود، مولکول C3b متحمل یک تغییر عمده کنفورماسیونی می‌شود و دومین تیواستر تغییر می‌کند و دچار بیرون‌زدگی می‌شود (یک جابجایی بزرگ در حدود ۸۵A°) تا پیوند تیواستر واکنش دهنده که قبلاً مخفی شده در معرض قرار گیرد. مقادیر کمی از C3b ممکن است به طور کووالان به سطوح سلولی نظیر میکروب‌ها متصل شود و این اتصال از طریق دومین تیواستر است که با گروه‌های آمینی یا هیدروکسیل پروتئین‌های سطحی سلول و یا پلی‌ساکاریدها واکنش می‌دهند تا پیوندهای آمید یا استر تشکیل دهند (شکل ۸-۱۳). اگر این پیوندها تشکیل نشوند، C3b در فاز مایع باقی می‌ماند و پیوند تیواستر واکنش دهنده آن در دسترس قرار گرفته و سریعاً هیدرولیز می‌شود و پروتئین غیرفعال می‌گردد. در نتیجه، فعال‌شدن بعدی کمپلمان در پلاسما اتفاق نمی‌افتد.

هنگامی که C3b پس از تجزیه دچار تغییر کنفورماسیونی می‌شود، یک جایگاه اتصال برای یک پروتئین پلاسمایی به نام **فاکتور B** ایجاد می‌شود. فاکتور B سپس به پروتئین C3b که به صورت کووالانی به سطح سلول اتصال یافته، متصل می‌شود. سپس فاکتور B متصل شده، توسط سرین پروتئاز پلاسمایی به نام **فاکتور D** تجزیه می‌شود تا قطعه کوچکی به نام Ba را آزاد نماید و قطعه بزرگتری به نام Bb را تولید نماید که به صورت متصل به C3b باقی می‌ماند. کمپلکس C3bBb، **مبدل C3 مسیر آلترناتیو** می‌باشد که مولکول‌های C3 بیشتری را تجزیه می‌کند و در نتیجه باعث به وجود آمدن یک سکانس تقویتی می‌گردد. حتی زمانی که C3b به وسیلهٔ مسیرهای کلاسیک یا لکتین تولید می‌شود، می‌تواند با Bb کمپلکس تشکیل دهد و این کمپلکس باعث شکستن تعداد بیشتری از مولکول‌های C3 می‌گردد. بنابراین، مبدل C3 مسیر آلترناتیو از طریق هر کدام از ۳ مسیر که آغاز شده باشد، باعث تقویت فعال‌شدن کمپلمان می‌شود. زمانی که C3 شکسته می‌شود و C3b



شکل ۷-۱۳. مسیر آلترناتیو فعال‌شدن کمپلمان. هیدرولیز خودبه‌خودی C3 پلاسمایی در روندی که C3 tickover نامیده می‌شود، منجر به شکل‌گیری مبدل C3 فاز مایع و تولید C3b می‌گردد. C3 هیدرولیز شدهٔ فعال، که به صورت C3 مشخص شده است، روی سطوح میکروبی قرار می‌گیرد، در آنجا به فاکتور B متصل می‌شود و مبدل C3 مسیر آلترناتیو را تشکیل می‌دهد. این مبدل (C3bBb)، C3 را می‌شکند و C3b بیشتری را تولید می‌کند که به سطح میکروبی می‌چسبد و در شکل‌گیری مبدل C5 شرکت می‌کند. مبدل C5، C3bBbC3b، برای تولید C5b، C5 را می‌شکند که مرحله آغازگر در مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان است.

جدول ۴-۱۳. پروتئین‌های مسیر آلترناتیو کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی ($\mu g/mL$)	عملکرد
C3	۱۸۵kD (زیرواحد α ۱۱۰kD و زیرواحد β ۷۵kD)	۱۴۰۰-۱۷۰۰	C3b به سطح میکروب متصل می‌شود و در آنجا به عنوان یک اپسونین و جزئی از مبدل‌های C3 و C5 عمل می‌کند C3a التهاب را تحریک می‌کند (آنافیلاتوکسین)
فاکتور B	مونومر ۹۳kD	۲۰۰-۴۰۰	Bb یک سرین پروتئاز است و آنزیم فعال مبدل‌های C3 و C5 محسوب می‌شود
فاکتور D	مونومر ۲۵kD	۱-۳	سرین پروتئاز پلاسمایی است و فاکتور B را هنگامی که به C3b متصل است، می‌شکند.
پروپردین	از چهار زیرواحد ۵۶kD تشکیل یافته است	۲۰-۳۵	مبدل‌های C3 (C3bBb) موجود بر سطوح میکروبی را پایدار می‌کند

متصل به سلولها باقی می‌ماند، C3a آزاد می‌شود. این قطعه محلول فعالیت‌های بیولوژیک متعددی دارد و در قسمتهای بعدی فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

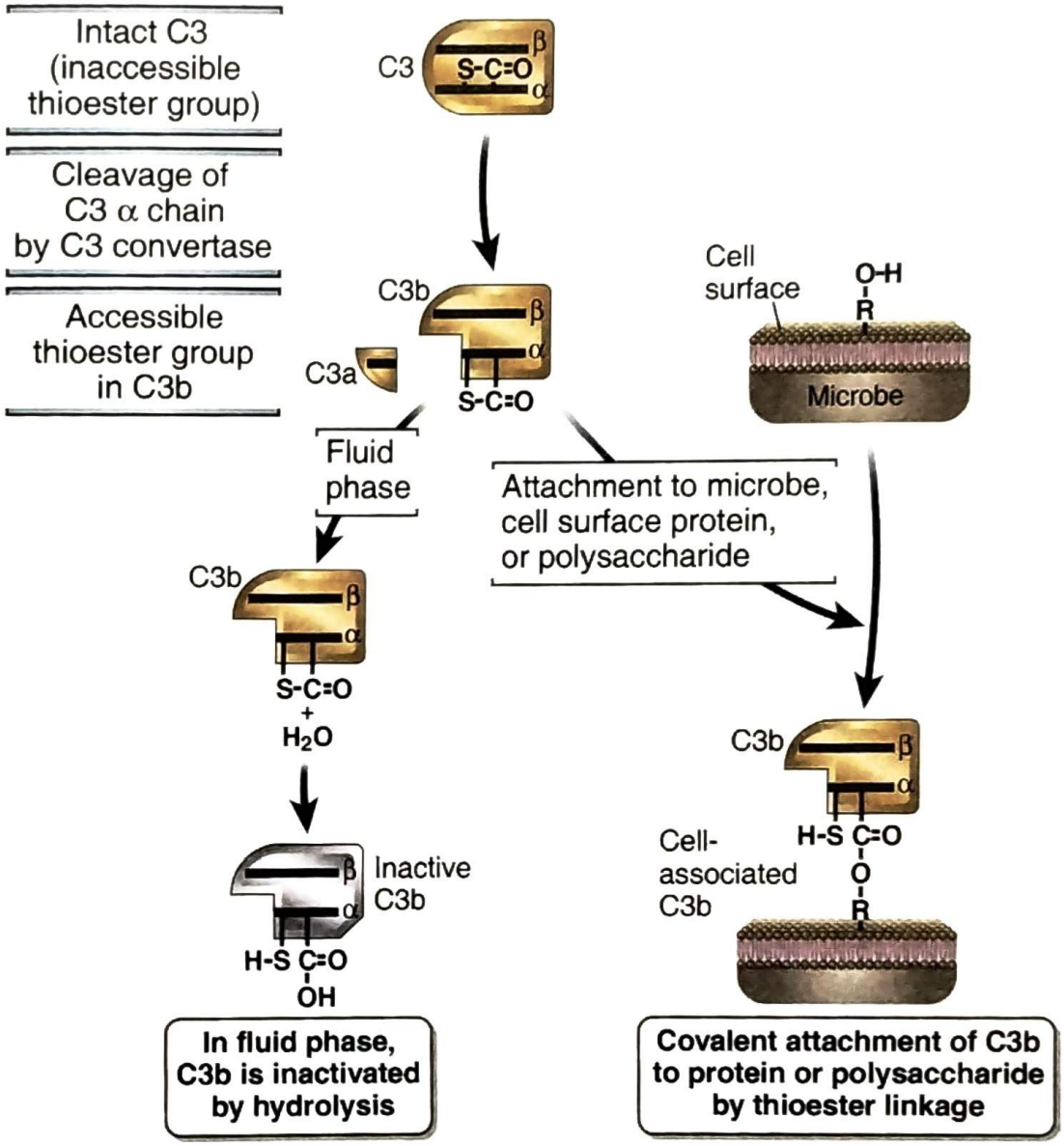
فعال‌شدن مسیر آلترناتیو به آسانی بر روی سطوح سلولی میکروبی اتفاق می‌افتد نه بر روی سلول‌های پستانداران. اگر کمپلکس C3bBb بر سطح سلول‌های پستانداران تشکیل شود، سریعاً تجزیه شده و واکنش بر اثر فعالیت پروتئین‌های تنظیمی متعددی که بر سطح این سلول‌ها وجود دارند، متوقف می‌شود (در قسمت‌های بعدی فصل شرح داده می‌شود). فقدان پروتئین‌های تنظیمی بر سطح سلول‌های میکروبی، امکان اتصال و فعال‌شدن مبدل C3 مسیر آلترناتیو را فراهم می‌آورد. علاوه بر این، پروتئین دیگر مسیر آلترناتیو به نام **پروپردین** (properdin) می‌تواند به کمپلکس C3bBb متصل شده و آن را پایدار نماید و اتصال پروپردین به سلول‌های میکروبی مطلوب‌تر از سلول‌های طبیعی میزبان می‌باشد.

تعدادی از مولکول‌های C3b تولیدشده توسط مبدل C3 مسیر آلترناتیو به خود مبدل متصل می‌شوند. این امر منجر به تشکیل یک کمپلکس حاوی یک واحد Bb (moiety) و دو مولکول C3b می‌شود که به عنوان **مبدل C5 مسیر آلترناتیو** (alternative pathways C5 convertase) عمل می‌کند و C5 را می‌شکند و مراحل انتهایی فعال‌سازی کمپلمان را آغاز می‌نماید.

مسیر کلاسیک

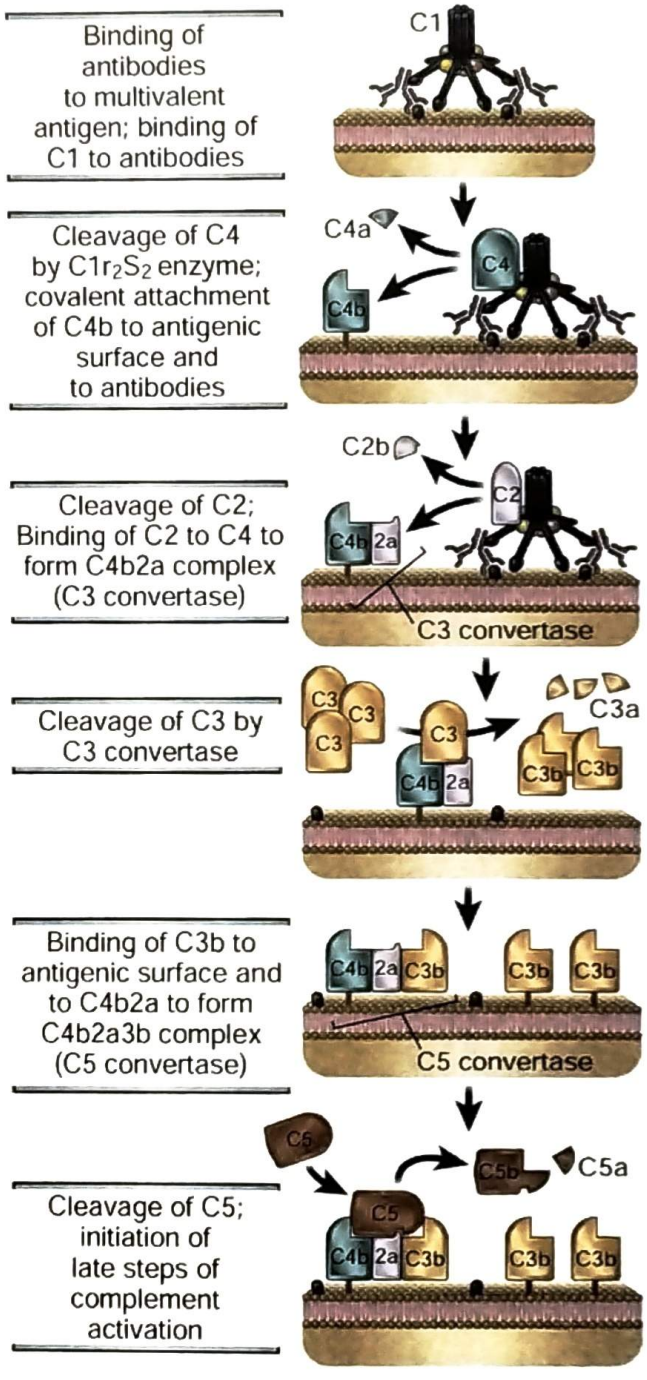
مسیر کلاسیک با اتصال پروتئین C1 کمپلمان به دومین‌های C_H2 مولکول‌های IgG یا دومین‌های C_H3 مولکول‌های IgM که به آنتی‌ژن اتصال یافته‌اند، آغاز می‌شود (شکل ۹-۱۳ و جدول ۵-۱۳). در بین آنتی‌بادی‌های IgG، IgG3 و IgG1 (در انسان‌ها) در مقایسه با سایر زیرکلاس‌ها، فعال‌کننده‌های مؤثرتر کمپلمان هستند. IgG2 مقداری توانایی در فعال‌سازی کمپلمان دارد، ولی IgG4 ندارد. C1 یک کمپلکس پروتئینی بزرگ و مولتی‌مر می‌باشد که از زیرواحدهای C1q، C1r و C1s تشکیل یافته است؛ C1q به آنتی‌بادی متصل می‌شود و C1r و C1s پروتئاز هستند. زیرواحد C1q از یک آرایش شعاعی چتر مانند متشکل از شش زنجیره ساخته شده است که هر یک از آنها دارای یک سر کروی هستند و از طریق بازوهای شبه کلاژن به یک ساقهٔ مرکزی اتصال می‌یابند (شکل ۱۰-۱۳). این هگزامر عمل شناسایی مولکول را انجام می‌دهد و به طور اختصاصی به نواحی Fc زنجیره‌های سنگین μ و برخی از انواع γ متصل می‌شود. همان‌طور که در فصل ۴ ذکر شد، C1q به پنتراکسین‌هایی نظیر پروتئین واکنشگر- C و پروتئین آمیلوئید سرمی متصل می‌شود و همچنین می‌تواند به اجسام آپوپتوزی نیز متصل گردد.

تنها آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن‌ها و نه آنتی‌بادی‌های آزاد در گردش می‌توانند فعالسازی مسیر کلاسیک را آغاز کنند. دلیل این امر آن است که هر مولکول



شکل ۸–۱۳. پیوندهای تیواستر داخلی در C3. شکستن پروتئولیتیک زنجیره‌های α در مبدل C3 باعث تبدیل آنها به شکل ناپایداری می‌گردد که پیوندهای تیواستر داخلی در آنها در دسترس قرار گرفته و مستعد حملهٔ نوکلئوفیلی به وسیلهٔ اتم‌های اکسیژن (همان طوری که نشان داده شده است) یا اتم‌های نیتروژن می‌باشند. نتیجهٔ این امر تشکیل پیوندهای کووالان با پروتئین‌ها یا کربوهیدرات‌ها بر سطوح سلول می‌باشد. C4 از نظر ساختاری به C3 شباهت دارد و دارای پیوند تیواستر مشابهی می‌باشد.

C1q باید حداقل به دو زنجیرهٔ سنگین Ig متصل شود تا فعال گردد و هر ناحیه Ig Fc دارای یک جایگاه اتصالی منفرد برای C1q می‌باشد. بنابراین برای شروع فعالسازی مسیر کلاسیک باید دو ناحیه Fc یا بیشتر در دسترس C1 قرار بگیرند. چون هر مولکول IgG تنها یک ناحیهٔ Fc دارد، مولکول‌های IgG متعددی قبل از این که بتوانند به C1q متصل شوند، باید در کنار یکدیگر قرار گیرند و چندین مولکول آنتی‌بادی IgG تنها زمانی کنار یکدیگر قرار می‌گیرند که به طور همزمان به اپی‌توپ‌های مشابهی از یک آنتی‌ژن چند ظرفیتی یا به چندین مولکول آنتی‌ژن بر سطح میکروب، سلول یا بافت اتصال یابند (شکل ۱۱–۱۳). با وجودی که IgM آزاد (گردشی) پنتامر است ولی به C1q متصل نمی‌شود، زیرا دومین‌های IgM CH3 آزاد، به ترتیبی قرار گرفته‌اند که در دسترس C1q قرار ندارند. اتصال IgM به یک آنتی‌ژن



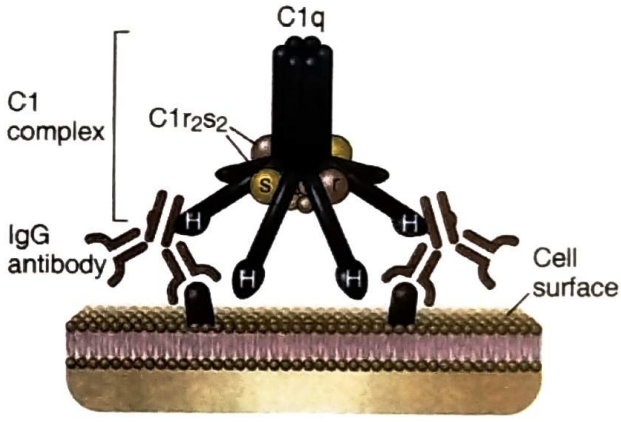
شکل ۹-۱۳. مسیر کلاسیک فعال‌شدن کمپلمان.
کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که فعال‌کنندهٔ مسیر کلاسیک هستند، ممکن است محلول بوده یا بر سطح سلول‌ها ثابت شده باشند (نشان داده شده است) یا در فضاهای خارج سلولی رسوب یافته باشند. مسیر کلاسیک با اتصال C1 به مولکول‌های آنتی‌بادی چسبیده به آنتی‌ژن آغاز می‌شود و منجر به تولید مبدل‌های C3 و C5 متصل در همان سطوحی می‌گردد که آنتی‌بادی رسوب یافته است. مبدل C5، C5 را می‌شکند تا سبب آغاز مراحل انتهائی فعال‌شدن کمپلمان گردد.

موجب تغییر شکل فضایی آن می‌شود، به طوری که جایگاه‌های اتصال به C1q در دومین‌های CH3 در دسترس قرار می‌گیرند و C1q می‌تواند به آنها اتصال یابد. هر مولکول IgM به دلیل ساختمان پنتامری خود می‌تواند به چندین مولکول C1q متصل شود و در نتیجه IgM در مقایسه با IgG، کارایی بیشتری در اتصال به کمپلمان (ثابت کردن کمپلمان نیز نامیده می‌شود) دارد.

C1r و C1s سرین پروتئازهایی هستند که ترامری شامل دو مولکول از هر پروتئین را تشکیل می‌دهند. اتصال دو یا چند عدد از سرهای کروی C1q به نواحی Fc مولکول‌های IgG یا IgM موجب فعال‌شدن آنزیم C1r همراه آن می‌شود که C1s را شکسته و فعال می‌کند (شکل ۹-۱۳ را ببینید). C1s فعال‌شده، پروتئین بعدی آبشار یعنی C4 را شکسته و C4b را به‌وجود می‌آورد (قطعهٔ C4a کوچکتر آزاد می‌شود و اثرات بیولوژیکی دارد که بعداً توضیح داده می‌شود). C4 به C3 شباهت دارد و C4b نظیر C3b یک پیوند تیواستر داخلی دارد که با کمپلکس آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی یا سطح سلول مجاور که آنتی‌بادی به آن متصل شده است، پیوندهای کووالان آمیدی یا استری تشکیل می‌دهد. این اتصال C4b سبب می‌شود تا فعال‌شدن مسیر کلاسیک تنها بر سطح سلول یا کمپلکس ایمنی ادامه پیدا کند. پروتئین بعدی کمپلمان یعنی C2 به مولکولهای C4b متصل در سطح سلول می‌چسبد و به وسیلهٔ مولکول C1s مجاور شکسته می‌شود تا یک قطعهٔ C2b محلول با اهمیت ناشناخته و یک قطعهٔ C2a بزرگتر را به وجود آورد که بر سطح سلول و در تماس فیزیکی با C4b باقی می‌ماند. کمپلکس C4b2a حاصل شده، مبدل C3 (C3 convertase) مسیر کلاسیک می‌باشد و قدرت اتصال و شکستن پروتئولیتیکی C3 را دارد. اتصال این کمپلکس آنزیمی به C3 از طریق جزء C4b و پروتئولیز به وسیلهٔ جزء C2a کاتالیز می‌شود. شکستن C3 باعث می‌شود تا قطعهٔ کوچک C3a جدا شود و C3b می‌تواند با سطوح سلولی یا مولکول‌های آنتی‌بادی در محل آغاز فعال‌شدن کمپلمان پیوندهای کووالان تشکیل دهد. همان‌طور که پیشتر اشاره شد، زمانی که C3b تثبیت گردید، می‌تواند به فاکتور B اتصال یابد و مبدل C3 بیشتری را از طریق مسیر آلترناتیو تولید کند. نتیجهٔ نهایی مراحل آنزیمی متعدد و تقویتی آن است که میلیون‌ها مولکول C3b ممکن

جدول ۵-۱۳. پروتئین‌های مسیر کلاسیک کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی ($\mu g/mL$)	عملکرد
$C1(C1qr_2s_2)$	۷۵۰kD		مسیر کلاسیک را آغاز می‌کند
C1q	۴۶۰kD؛ هگزامری از سه جفت زنجیره (۲۲، ۲۳ و ۲۴kD)	۵۰-۱۵۰	به ناحیهٔ Fc آنتی‌بادی اتصال یافته به آنتی‌ژن، به سلول‌های آپوپتوتیک، و به سطوح کاتیونیک متصل می‌شود.
C1r	دایمر ۸۵kD	۵۰	سرین پروتئاز است که C1s را می‌شکند تا آن را به پروتئاز فعال تبدیل کند
C1s	دایمر ۸۵kD	۵۰	سرین پروتئاز، C4 و C2 را می‌شکند
C4	۲۱۰kD، تریمری از زنجیره‌های ۳۳kD و ۷۵ و ۹۷	۳۰۰-۶۰۰	C4b به طور کووالان به سطح میکروب یا سلولی که آنتی‌بادی به آن اتصال یافته متصل می‌شود و کمپلمان فعال می‌شود. C4b به C2 متصل می‌شود تا توسط C1s شکسته شود C4a التهاب را تحریک می‌کند (آنافیلاتوکسین)
C2	مونومر ۱۰۲kD	۲۰	C2a یک سرین پروتئاز است و به عنوان آنزیم فعال مبدلهای C3 و C5 عمل می‌کند تا C3 و C5 را بشکنند
C3	جدول ۴-۱۳ را ببینید		



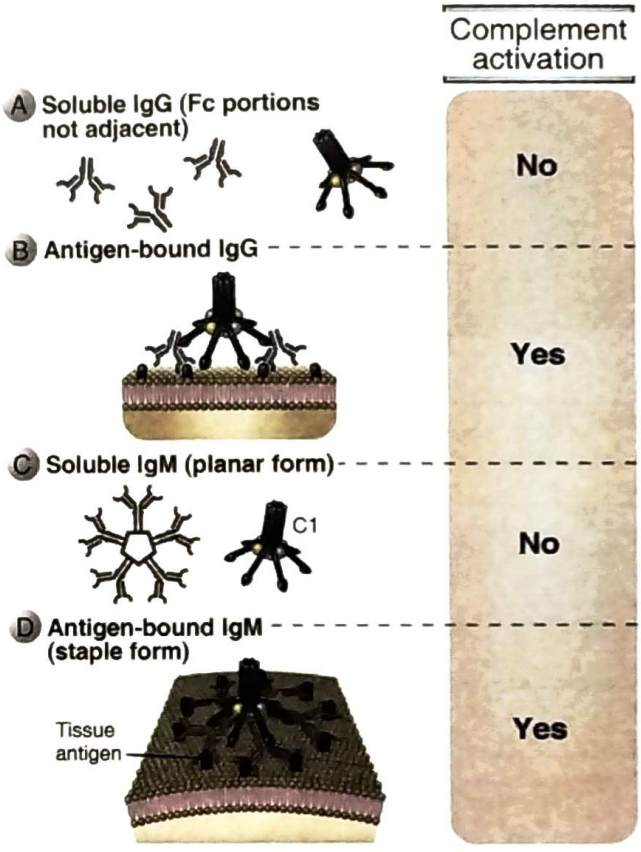
شکل ۱۰-۱۳. ساختمان C1. C1q از شش زیرواحد مشابه تشکیل‌شده و طوری قرار گرفته‌اند که یک هستهٔ مرکزی و بازوهای متقارنی را که به صورت شعاعی از آن خارج شده‌اند، به وجود می‌آورند. سرهای کروی در انتهای هر بازو که با H نشان داده شده‌اند، نواحی تماس با بخش‌های Fc آنتی‌بادی‌ها (IgG، در این مثال) می‌باشند. C1r و C1s تترامری تشکیل می‌دهند که از دو مولکول C1r و دو مولکول C1s ساخته شده است. انتهاهای C1r و C1s حاوی دومین‌های کاتالیتیک این پروتئین‌ها هستند. یک تترامر $C1r_2s_2$ طوری دور بازوهای شعاعی کمپلکس C1q می‌پیچد که دومین‌های کاتالیتیک C1r و C1s را در مجاورت هم قرار می‌دهد.

است در عرض چند دقیقه بر سطح سلولی که کمپلمان در آنجا فعال شده است رسوب کنند. مراحل کلیدی اولیه در مسیرهای آلترناتیو و کلاسیک شبیه هم هستند: C3 مسیر آلترناتیو به C4 مسیر کلاسیک و فاکتور B به C2 شباهت دارند.

تعدادی از مولکول‌های C3b تولیدشده به وسیلهٔ مبدل C3 مسیر کلاسیک، به مبدل متصل شده (نظیر مسیر آلترناتیو) و کمپلکس C4b2a3b را به وجود می‌آورند. این کمپلکس به عنوان مبدل C5 مسیر کلاسیک عمل می‌کند که C5 را می‌شکند و باعث آغاز مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان می‌گردد.

مسیر لکتین

فعال‌شدن کمپلمان از مسیر لکتین به وسیله اتصال پلی‌ساکاریدهای میکروبی به لکتین‌های در حال گردش نظیر لکتین متصل‌شونده به مانوز (Mannose binding lectin [MBL]) پلاسمایی و یا به فیکولین‌ها آغاز می‌شود (جدول ۶-۱۳). این لکتین‌های محلول پروتئین‌های شبه کلاژن هستند و از نظر ساختاری شبیه C1q می‌باشند (شکل ۱۳-۴ را ببینید). MBL، L-فیکولین و H-فیکولین، پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشند؛ M-فیکولین عمدتاً توسط



شکل ۱۱-۱۳. اتصال C1 به نواحی Fc ایمونوگلبولین‌های M و G. برای آغاز آبشار کمپلمان، C1 باید به دو یا چند ناحیهٔ Fc متصل شود. مولکول‌های IgG محلول C1 را فعال نمی‌کنند چون هر IgG تنها یک ناحیهٔ Fc دارد **(A)**، ولی بعد از اتصال به آنتی‌ژن‌های سطحی سلول، نواحی Fc مولکول‌های IgG مجاور می‌توانند به C1 متصل شده و آن را فعال کنند **(B)**. نواحی Fc مولکول‌های IgM پنتامر محلول، در دسترس C1 قرار ندارند **(C)**. بعد از این که IgM به آنتی‌ژن‌های چسبیده به غشا متصل می‌شود، دستخوش تغییر شکلی می‌گردد که امکان اتصال و فعال شدن C1 را فراهم می‌کند **(D)**.

ماکروفاژهای فعال شده در بافت ترشح می‌شود. MBL یکی از اعضاء خانوادهٔ کالکتین می‌باشد که دارای یک دومین شبه کلاژن در N ـ ترمینال و یک دومین شناسایی کنندهٔ کربوهیدرات در C ـ ترمینال (لکتین) می‌باشد و بنابراین عضوی از خانواده کالکتین از آگلوتینین‌های سرم می‌باشد. فیکولین‌ها دارای یک ساختار مشابه با دومین شبه کلاژن در N ـ ترمینال و دومین شبه فیبرینوژن در ناحیه C ـ ترمینال خود هستند. دومین‌های شبه کلاژن در پیوستگی ساختارهای مارپیچی سه‌تایی پایه کمک می‌نماید که باعث تشکیل الیگومرهای رده بالاتر می‌شود. MBL به واحدهای مانوز در پلی‌ساکاریدها متصل می‌شود، و دومین شبه فیبرینوژن فیکولین به گلیکان‌های حاوی *N*ـاستیل گلوکز آمین متصل می‌گردد. این پلی‌ساکاریدها و گلیکان‌ها در باکتری‌ها و قارچ‌ها فراوان هستند. هر دو MBL و فیکولین‌ها با سرین پروتئازهای همراه MBL (MBL-associated serine proteases [MASPs] نظیر MASP1، MASP2، و MASP3 همراه است (جدول ۶-۱۳ را ببینید). MASPها از لحاظ ساختاری شبیه پروتئازهای C1r و C1s می‌باشند و عملکرد مشابهی انجام می‌دهند که شکستن C4 و C2 نامیده می‌شوند، تا مسیر کمپلمان را فعال نمایند. مولتی‌مرهای MBL با MASP1 و MASP2 (یا با MASP3 و MASP2) همراه می‌شوند و MASP2 پروتئازی است که C4 و C2 را می‌شکند. وقایع بعدی در این مسیر مشابه وقایعی است که در مسیر کلاسیک رخ می‌دهد.

مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان

مبدل‌های C5 حاصل از مسیر آلترناتیو، کلاسیک یا لکتین، فعال‌شدن اجزاء انتهائی سیستم کمپلمان را آغاز نموده و موجب تشکیل کمپلکس حمله به غشا (membrane attack complex [MAC]) می‌شوند که موجب نابودی سلول‌ها می‌گردد (شکل ۱۲-۱۳ و جدول ۷-۱۳). مبدل‌های C5، C5 را می‌شکنند به طوری که قطعهٔ کوچک C5a آزاد می‌شود و قطعهٔ دو زنجیره‌ای C5b (شامل یک زنجیرهٔ α و یک زنجیرهٔ β) به C6 پلاسمایی متصل می‌شود. C6 متحمل یک تغییر کنفورماسیونی می‌شود، و سپس کمپلکس C5b-C6 از طریق هر دو برهمکنش‌های یونی و هیدروفوبی به غشای سلولی متصل می‌شود. C5a اثرات بیولوژیک قوی بر سلول‌های مختلف دارد که بعداً شرح داده خواهند شد. سپس C7 پلاسما به زنجیرهٔ α از C5b متصل می‌شود و کمپلکس C5b-C6-C7 (C5b-7) را تشکیل می‌دهد. C7 اتصال یافته متحمل یک انتقال آمفی‌فیلیک (amphiphilic transition) شده و در غشا نفوذ می‌کند، که این می‌تواند منجر به آزادسازی مقداری میسل‌های فسفولیپیدی از غشا گردد ولی منافذ کامل ایجاد نمی‌کند. پروتئین C8 تریمری متشکل از سه زنجیره مجزا است، یکی

جدول ۶-۱۳. پروتئین‌های مسیر لکتین کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی ($\mu g/mL$)	عملکرد
لکتین متصل شونده به مانوز	تریمر مارپیچی از زنجیره‌های ۳۲KD؛ دایمرها تا هگزامرهایی از این هلیکس سه‌تایی	۱-۸	ـ آگلوتینین، اپسونین، فیکس‌کنندهٔ کمپلمان
M ـ فیکولین (فیکولین ـ ۱)	تریمر مارپیچی از زنجیره‌های ۳۴KD؛ یک تترامر از این هلیکس سه‌تایی	غیرقابل سنجش	ـ آگلوتینین، اپسونین، فیکس‌کنندهٔ کمپلمان
L ـ فیکولین (فیکولین ـ ۲)	تریمر مارپیچی از زنجیره‌های ۳۴KD؛ یک تترامر از این هلیکس سه‌تایی	۱-۷	ـ آگلوتینین، اپسونین، فیکس‌کننده کمپلمان
H ـ فیکولین (فیکولین ـ ۳)	تریمر مارپیچی از زنجیره‌های ۳۴KD؛ یک تترامر از این هلیکس سه‌تایی	۶-۸۳	ـ آگلوتینین، اپسونین، فیکس کننده کمپلمان
MASP1	همودایمر ۹۰KD؛ همسان با C1r/C1s	۲-۱۳	ـ تشکیل کمپلکس با MASP2 و کولکتین‌ها یا فیکولین‌ها و فعال‌کردن MASP3
MASP2	همودایمر ۱۱۰KD؛ همسان با C1r/C1s	۲-۱۳	ـ تشکیل کمپلکس با لکتین‌ها به خصوص فیکولین ـ ۳
MASP3	همودایمر ۷۶KD؛ همسان با C1r/C1s	۰/۰۲-۱	ـ با کولکتین‌ها یا فیکولین‌ها و MASP1 همراه می‌شوند و C4 را می‌شکنند.

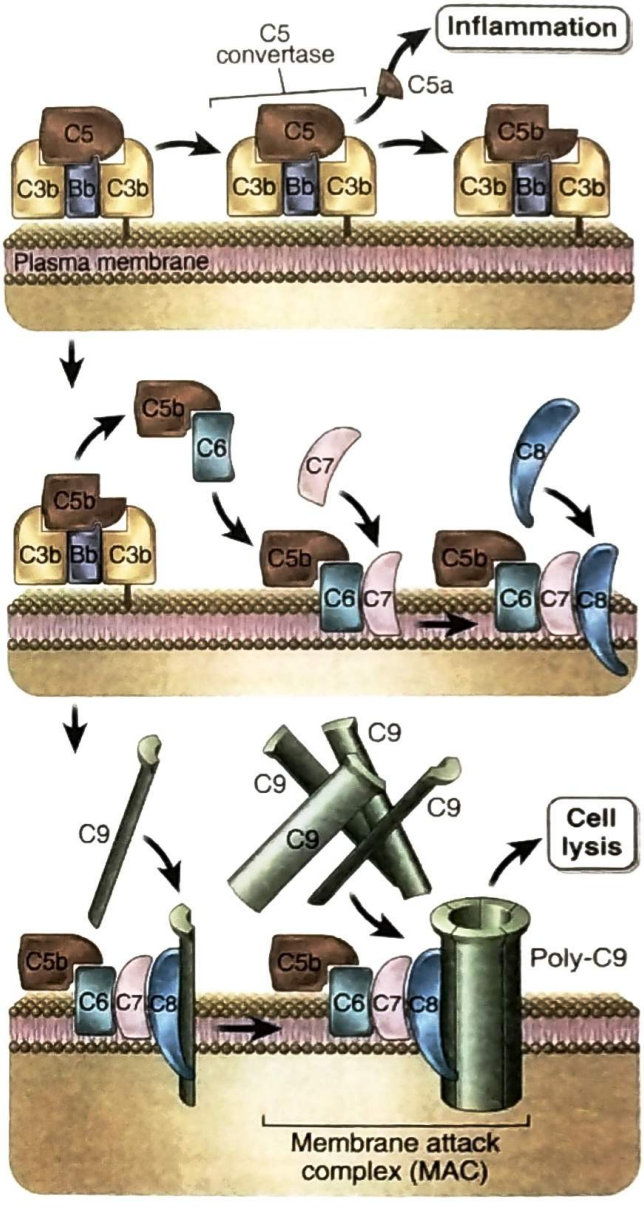
غلظت‌های سرمی گزارش شده، برای برخی از این پروتئین‌ها برآورد تقریبی می‌باشد.

MASP, mannose-binding receptor-associated serine protease

جدول ۷-۱۳. پروتئین‌های مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان

پروتئین	ساختمان	غلظت سرمی ($\mu g/mL$)	عملکرد
C5	دایمر ۱۹۰kD متشکل از زنجیره‌های ۷۵kD و ۱۱۵	۸۰	C5b تشکیل MAC را آغاز می‌کند C5a بروز التهاب را تحریک می‌کند (آنافیلاتوکسین)
C6	مونومر ۱۱۰kD	۴۵	جزئی از MAC: به C5b متصل می‌شود و C7 را می‌پذیرد
C7	مونومر ۱۰۰kD	۹۰	جزئی از MAC: به C5b,6 متصل می‌شود و در غشاهای چربی فرو می‌رود
C8	تریمر ۱۵۵kD متشکل از زنجیره‌های ۶۴، ۶۴ و ۲۲kD	۶۰	جزئی از MAC: به C5b,6,7 متصل می‌شود و سبب آغاز اتصال و پلیمریزه‌شدن C9 می‌گردد
C9	مونومر ۷۹kD	۶۰	جزئی از MAC: به C5b,6,7,8 متصل شده و پلیمریزه می‌شود تا حفرات غشائی ایجاد کند

MAC, membrane attack complex



شکل ۱۲-۱۳. مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان و تشکیل کمپلکس حمله به غشا. مبدل C5 اتصال یافته به سلول، C5 را شکسته و C5b را به وجود می‌آورد که به مبدل متصل می‌شود. C5b به ترتیب به C6 و C7 متصل شده و کمپلکس C5b,6,7 در غشای پلاسمایی فرو می‌رود و به دنبال آن C8 به کمپلکس اضافه می‌شود که منافذ ناپایدار ایجاد می‌کند، اتفاق می‌افتد. کمپلکس C5b-8 به وسیلهٔ C9 منفذ ایجاد می‌کند، و این کمپلکس موجب القا همولیگومریزه‌شدن C9 می‌گردد. ۱۵ مولکول C9 ممکن است برای تشکیل کمپلکس حمله به غشا (MAC) پلیمریزه شوند، که منافذی را در غشا به وجود آورده و سبب لیز سلول می‌شود. C5a آزادشده بر اثر پروتئولیز C5، بروز التهاب را تحریک می‌کند.

از آنها به جزء C5b از کمپلکس C5b-7 متصل می‌شود و با یک زنجیر دوم هترودایمر کوالانتی را شکل می‌دهد؛ زنجیره سوم داخل لیپید دو لایه غشاء فرو می‌رود. این کمپلکس C5b,6,7,8 پایدار وارد شده (C5b-8) منافذ ناپایداری تشکیل می‌دهد که قطرشان از ۰/۴ تا ۳nm متفاوت است، و تعداد زیادی از این کمپلکس‌های C5b-8 می‌توانند سلول‌ها را لیز کنند. تشکیل MAC کاملاً فعال، با اتصال C9 یعنی آخرین جزء آبشار کمپلمان به کمپلکس C5b-8 صورت می‌پذیرد. C9 یک پروتئین سرمی است که در محل اتصال C5b-8 پلیمریزه می‌شود تا منافذی را در غشاهای پلاسمائی به وجود آورد. که از کمپلکس‌های C5b-9 که حاوی C5b، C6، C7، C8 و مولکول‌های زیادی از C9 هستند، ساخته شده‌اند. این منافذ تقریباً ۲۰nm قطر خارجی، ۱ تا ۱۱nm قطر داخلی، ارتفاع تقریباً ۱۵nm دارند، و کانال‌هایی را تشکیل می‌دهند که به آب و یون‌ها اجازهٔ حرکت آزادانه را می‌دهند. اندازهٔ کانال براساس تعداد مولکول‌های C9 در کمپلکس C5b-9 متفاوت است. کمپلکس‌های لوله‌ای متشکل از C9 به تنهایی نیز ممکن است تشکیل شوند. ورود آب سبب تورم اسموتیک و تخریب سلول‌هائی می‌گردد که MAC بر سطح آنها تشکیل شده است. منافذ ایجادشده توسط C9 پلیمریزه شده، شبیه منافذ غشائی ایجادشده به وسیلهٔ پرفورین هستند. پرفورین پروتئین گرانولی سایتولیتیکی است که در لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های NK یافت می‌شود (فصل ۱۱ را ببینید) و C9 از نظر ساختمانی به پرفورین شباهت دارد.

پذیرنده‌های پروتئین‌های کمپلمان

بسیاری از فعالیت‌های بیولوژیک سیستم کمپلمان از طریق اتصال قطعات کمپلمان به پذیرنده‌های غشائی انجام می‌گیرند که بر سطح انواع مختلف سلول‌ها بارز می‌شوند. شناخته‌شده‌ترین این پذیرنده‌ها برای قطعات C3 اختصاصی هستند که در این قسمت توضیح داده می‌شوند (جدول ۸-۱۳).

- ***پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۱ (CR1 یا CD35) به طور عمده باعث تقویت فاگوسیتوز ذرات پوشیده شده با C3b و C4b و پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی از گردش خون می‌شود.*** CR1 یک پذیرندهٔ با میل

جدول ۸-۱۳. پذیرنده‌های موجود برای قطعات C3

پذیرنده	ساختمان	لیگاندها	انتشار سلولی	عملکرد
پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۱ (CD35 ،CR1)	۱۶۰-۲۵۰kD؛ CCPRهای متعدد	C3b>C4b>iC3b	فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلولهای B و T، گلبول‌های قرمز، ائوزینوفیل‌ها، FDCها	ـ فاگوسیتوز ـ پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی ـ با عمل‌کردن بعنوان کوفاکتور برای تجزیهٔ C3b، C4b سبب افزایش تجزیه مبدلهای C3 می‌شود
پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۲ (CD21 ،CR2)	۱۴۵kD، CCPRهای متعدد	C3d,C3dg>iC3b	لنفوسیتهای B، FDCها، اپی‌تلیوم نازوفارنکس	ـ کمک‌پذیرنده برای فعال‌شدن سلول B ـ به دام‌انداختن آنتی‌ژنها در مراکز زایگر ـ پذیرنده برای EBV
پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۳ (CD11b/CD18 ،Mac-1 ،CR3)	اینتگرین با زنجیرهٔ α ۱۶۵kD و زنجیرهٔ β_2 ۹۵kD	iC3b، ICAM-1؛ به میکروب‌ها نیز متصل می‌شود	فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK	ـ فاگوسیتوز ـ چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیوم (از طریق ICAM-1)
پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۴ (CD11c/ CD18 ،p150, 95 ،CR4)	اینتگرین با زنجیرهٔ α ۱۵۰kD و زنجیرهٔ β_2 ۹۵kD	iC3b	فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK	ـ فاگوسیتوز ـ چسبندگی سلولی؟

CCPRS, complement control protein repeats; EBV, Epstein-Barr virus; FDCS, follicular dendritic cells; ICAM-1, interacellular adhesion molecule 1; MAC, membrane attack complex; NK, natural killer.

پیوندی بالا برای C3b و C4b می‌باشد. این پذیرنده به طور عمده بر سطح سلول‌های مشتق از مغز استخوان نظیر گلبول‌های قرمز، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌های T و B بروز می‌کند؛ هم چنین بر سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولار (FDCs) در فولیکول‌های اندام‌های لنفاوی ثانویه نیز یافت می‌شود. فاگوسیت‌ها از طریق این پذیرنده به ذرات اپسونیزه شده با C3b یا C4b اتصال یافته و آنها را به درون خود انتقال می‌دهند. اتصال ذرات پوشیده شده با C3b یا C4b به CR1 سیگنال‌هائی را انتقال می‌دهد که مکانیسم‌های میکروب‌کشی فاگوسیتها را فعال می‌کنند، به ویژه اگر پذیرندهٔ Fcγ نیز به طور همزمان توسط ذرات پوشیده شده از آنتی‌بادی اشغال شود. CR1 موجود بر سطح گلبول‌های قرمز به C3b و C4b موجود در کمپلکس‌های ایمنی در حال گردش متصل شده و آنها را به کبد و طحال انتقال می‌دهد. در اینجا، کمپلکس‌های ایمنی به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها از سطح گلبول‌های قرمز برداشته می‌شوند و گلبول‌های قرمز به گردش خود ادامه می‌دهند. CR1 همچنین به عنوان تنظیم‌کنندهٔ فعال‌شدن کمپلمان عمل می‌کند (قسمت بعدی را ببینید).

- ***پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۲ (CR2 یا CD21) عملکرد خود را با تحریک پاسخ‌های ایمنی هومورال از طریق افزایش فعال‌شدن سلول‌های B به وسیله آنتی‌ژن و نیز افزایش به دام‌انداختن کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در مراکز زایگر انجام می‌دهد.*** CR2 بر سطح لنفوسیت‌های B، FDCها و تعدادی از سلول‌های اپی‌تلیال یافت می‌شود. این پذیرنده به طور

جدول ۹-۱۳. تنظیم‌کننده‌های فعال‌شدن کمپلمان

پذیرنده	ساختمان	انتشار	واکنش‌دهی با	عملکرد
مهارکنندهٔ C1 (C1 INH)	۱۰۴kD	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت: ۲۰۰μg/mL	C1r ،C1s	مهارکنندهٔ سرین پروتئاز؛ به C1r و C1s متصل می‌شود و آنها را از C1q جدا می‌کند
فاکتور I	دایمر ۸۸kD متشکل از زیرواحدهای ۳۸kD و ۵۰	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت: ۳۵μg/mL	C3b و C4b	سرین پروتئاز؛ با استفاده از فاکتور H، MCP، C4BP یا CR1 به عنوان کوفاکتور، باعث شکستن C3b و C4b می‌شود
فاکتور H	۱۵۰kD؛ CCPRهای متعدد	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت: ۴۸۰μg/mL	C3b	به C3b متصل می‌شود و جایگزین Bb می‌شود. کوفاکتور برای شکستن C3b توسط فاکتور I
پروتئین اتصالی C4 (C4BP)	۵۷۰kD؛ CCPRهای متعدد	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت: ۳۰۰μg/mL	C4b	به C4b متصل می‌شود و جایگزین C2 می‌شود. کوفاکتور برای شکستن C4b توسط فاکتور I
کوفاکتور غشایی برای پروتئین (MCP ،CD46)	۷۰-۴۵kD؛ چهار CCPR	لکوسیت‌ها، سلولهای اپی‌تلیال، سلولهای اندوتلیال	C4b و C3b	کوفاکتور برای شکستن C3b و C4b توسط فاکتور I
فاکتور تسریع‌کنندهٔ نابودی (DAF)	۷۰kD؛ اتصال‌یافته با GPI، چهار CCPR	سلولهای خونی، سلولهای اندوتلیال، سلولهای اپی‌تلیال	C4b2a و C3bBb	باعث جداشدن C2b از C4b و Bb از C3b می‌شود (تجزیهٔ مبدل‌های C3)
CD59	۱۸kD؛ اتصال‌یافته با GPI	سلولهای خونی، سلولهای اندوتلیال، سلولهای اپی‌تلیال	C8 و C7	جلوی اتصال C9 را می‌گیرد و از تشکیل MAC جلوگیری می‌کند

CCPR, complement control protein repeats; GPI, glycophosphatidylinositol; MAC, membrane attack complex

اختصاصی به فرآورده‌های حاصل از شکستن C3b به نام‌های C3d، C3dg و iC3b (i یعنی غیرفعال)، اتصال می‌یابد که محصولات حاصل از پروتئولیز C3b توسط فاکتور I می‌باشند (بعداً بحث می‌شوند). CR2 در سطح سلول‌های B، به صورت بخشی از یک کمپلکس سه مولکولی بروز می‌کند که شامل دو پروتئین متصل غیرکوالان دیگر به نام‌های CD19 و CD81 (target of antiproliferative antibody-1 یا TAPA-1) می‌باشد. این کمپلکس سیگنال‌هایی را به سلول‌های B ارسال می‌کند که پاسخ‌های سلول‌های B به آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند (شکل ۲۰-۷ را ببینید). در مراکز زایگر، CR2 موجود بر سطح FDCها سبب به دام افتادن کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی پوشیده شده از iC3b و C3dg می‌شود. اعمال کمپلمان در فعال‌شدن سلول‌های B در قسمت‌های بعدی مورد بحث قرار می‌گیرند.

- ***پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۳ که (CD11b CD18, Mac-1 CR3) نیز نامیده می‌شود ، اینتگرینی است که به عنوان پذیرنده برای قطعهٔ iC3b عمل می‌کند که بر اثر پروتئولیز C3b به وجود می‌آید.*** Mac-1 بر سطح نوتروفیل‌ها، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، ماست‌سل‌ها و سلول‌های NK یافت می‌شود. این عضو خانوادهٔ

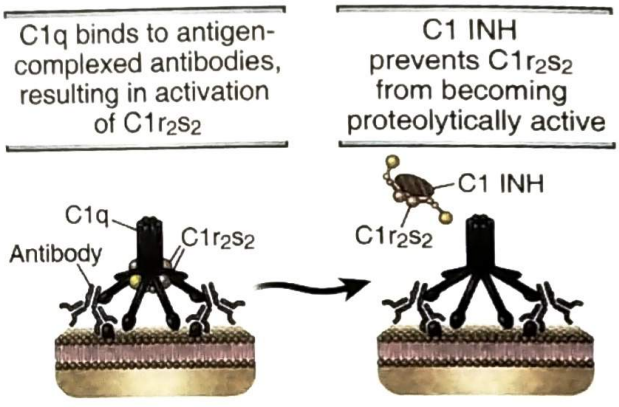
اینتگرین (فصل ۳ را ببینید) از یک زنجیرهٔ α (CD11b) که به طور غیرکووالان به زنجیرهٔ β (CD18) اتصال‌یافته، تشکیل شده است، زنجیرهٔ β با زنجیره‌های β دو مولکول اینتگرین بسیار مرتبط دیگر به نام‌های آنتی‌ژن وابسته به عملکرد لکوسیتی ـ ۱ (leukocyte function-associated antigen -1 [LFA-1]) و p150,95 (CR4) مشابه می‌باشد. Mac-1 موجود بر سطح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها فاگوسیتوز میکروب‌های اپسونیزه‌شده با iC3b را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، Mac-1 احتمالاً باکتریها را مستقیماً جهت فاگوسیتوز شناسایی می‌کند و برای این منظور به تعدادی از مولکولهای میکروبی ناشناخته متصل می‌شود (فصل ۴ را ببینید). همچنین Mac-1 حتی بدون فعال‌شدن کمپلمان، از طریق اتصال به مولکول چسبندگی بین سلولی ـ ۱ (intercellular adhesion molecule-1 [ICAM-1]) موجود بر روی سلول‌های اندوتلیال، باعث چسبندگی محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم می‌شود. این اتصال، باعث فراخوانی لکوسیت‌ها به محل‌های عفونت و آسیب بافتی می‌گردد (فصل ۳ را ببینید).

- ***پذیرنده کمپلمان نوع ۴ (CR4، 95 و p150، CD11c/CD18) اینتگرین دیگری با زنجیرهٔ α متفاوت (CD11c) و همان زنجیرهٔ β موجود در Mac-1 می‌باشد.*** این پذیرنده نیز به iC3b متصل می‌شود و احتمالاً عملکرد آن مشابه Mac-1 می‌باشد. CD11c نیز به فراوانی بر سطح DCها یافت می‌شود و به عنوانی شاخصی برای این نوع سلول به کار می‌رود.
- ***پذیرنده کمپلمان خانواده ایمونوگلبولین (complement receptor of immunoglobulin family [CRIg]) بر سطح ماکروفاژهای کبد که سلول‌های کوپفر نامیده می‌شوند بارز می‌شود.*** CRIg یک پروتئین غشایی اینتگرال با یک ناحیه خارج سلولی متشکل از دومین‌های Ig است. این پذیرنده به قطعات C3b و iC3b کمپلمان متصل می‌شود و در پاکسازی باکتری‌های اپسونیزه شده و سایر پاتوژن‌های واردشده از راه خون نقش دارد.

سایر پذیرنده‌ها شامل پذیرنده‌های C3a، C4a، C5a و C1q می‌باشند که التهاب را تحریک می‌کنند. آثار التهاب‌زای C3a، C4a و C5a از طریق اتصال این قطعات به پذیرنده‌های خاص سطح انواع مختلف سلولی میانجیگری می‌شود. پذیرندهٔ C5a، C5aR1، شناخته شده‌ترین آنها می‌باشد. این پذیرنده عضوی از خانوادهٔ پذیرنده‌های جفت شده با پروتئین G می‌باشد که بر سطح انواع بسیاری از سلول‌ها شامل نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، ماست‌سل‌ها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ماهیچهٔ صاف، سلول‌های اپی‌تلیال، و آستروسیت‌ها بارز می‌گردد. پذیرندهٔ C3a نیز عضوی از خانوادهٔ پذیرنده‌های جفت شده با پروتئین G می‌باشد. این پذیرنده‌ها با پذیرنده‌های شبه- Toll (TLRs) در فعال‌سازی سلول‌های نگهبان (sentinel) و فاگوسیت‌ها همکاری می‌کنند. پذیرندهٔ C1q بر سطح فاگوسیت‌ها بارز می‌شود و احتمالاً در پاکسازی اجسام آپوپتوز و فیبرهای پروتئینی نظیر فیبریل‌های آمیلوئیدی که هر دو به C1q متصل می‌شوند، شرکت می‌کند.

تنظیم فعال‌شدن کمپلمان

فعال‌شدن آبشار کمپلمان و پایداری پروتئین‌های فعال کمپلمان باید به طور دقیقی تنظیم شوند تا از فعال‌شدن کمپلمان بر سطح سلول‌های طبیعی میزبان جلوگیری به عمل آید و حتی طول مدت فعال‌شدن کمپلمان بر سطح سلول‌های میکروبی و کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی محدود گردد. تنظیم کمپلمان به وسیلهٔ تعداد زیادی از پروتئین‌های گردشی و متصل به غشا سلول انجام می‌شود (جدول ۹-۱۳). تعداد زیادی از این پروتئین‌ها متعلق به خانواده‌ای به نام تنظیم‌کننده‌های فعالیت کمپلمان (regulators of complement activation [RCA]) هستند و به وسیلهٔ ژن‌های مشابهی که مجاور هم بر روی کروموزوم ۱ در موقعیت q3.2 قرار گرفته‌اند، کد می‌شوند. پروتئین‌های RCA شامل پروتئین‌های غشایی سلول نظیر فاکتور تسریع کنندهٔ نابودی (CD55 یا decay-accelerating factor [DAF])، پروتئین کوفاکتور غشایی (CD46 یا membrane cofactor protein [MCP])، پذیرنده کمپلمان نوع ۱ (CR1)، و پذیرنده کمپلمان نوع ۲ (CR2) می‌باشند. پروتئین‌های RCA در گردش موجود در پلاسما



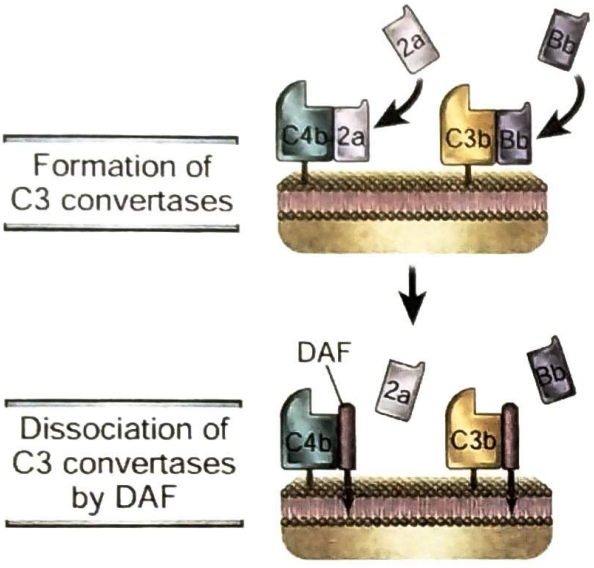
شکل ۱۳-۱۳. تنظیم فعالیت C1 توسط مهارکنندهٔ C1. مهارکنندهٔ C1 (C1 INH) باعث جداشدن $C1r_2s_2$ از C1q و خاتمهٔ فعال‌شدن مسیر کلاسیک می‌شود.

شامل فاکتور H و پروتئین متصل شونده به C4 (C4BP) می‌باشند.

به دو دلیل، فعال‌شدن کمپلمان باید تنظیم شود: اول، فعال‌شدن اندک کمپلمان به طور خودبه‌خودی اتفاق می‌افتد و اگر اجازه ادامه پیدا کند، می‌تواند به سلول‌ها و بافت‌های طبیعی آسیب رساند. دوم، حتی زمانی که کمپلمان در مواقع نیاز یعنی بر سطح سلول‌های میکروبی یا کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی فعال می‌شود، نیز باید تحت کنترل باشد زیرا فرآورده‌های حاصل از تجزیهٔ پروتئین‌های کمپلمان می‌توانند به سلول‌های مجاور انتشار یابند و به آنها آسیب رسانند.

مکانیسم‌های تنظیمی مختلف، تشکیل مبدل‌های C3 را در مراحل اولیهٔ فعال‌شدن کمپلمان مهار می‌کنند؛ مبدل‌های C3 و C5 را تجزیه و غیرفعال می‌نمایند و جلوی تشکیل MAC را در مراحل انتهائی فعال‌سازی کمپلمان می‌گیرند.

- ***فعالیت پروتئولیتیک C1r، C1s و MASP-2 به وسیلهٔ پروتئین پلاسمائی به نام مهارکنندهٔ C1 (C1 INH) مهار می‌شود.*** C1 INH یک مهارکنندهٔ سرین پروتئاز («سرپین» [serpin]) است که از سوبستراهای طبیعی C1r و C1s تقلید می‌کند. اگر C1q به یک آنتی‌بادی متصل شود و باعث آغاز روند فعال‌شدن کمپلمان گردد،

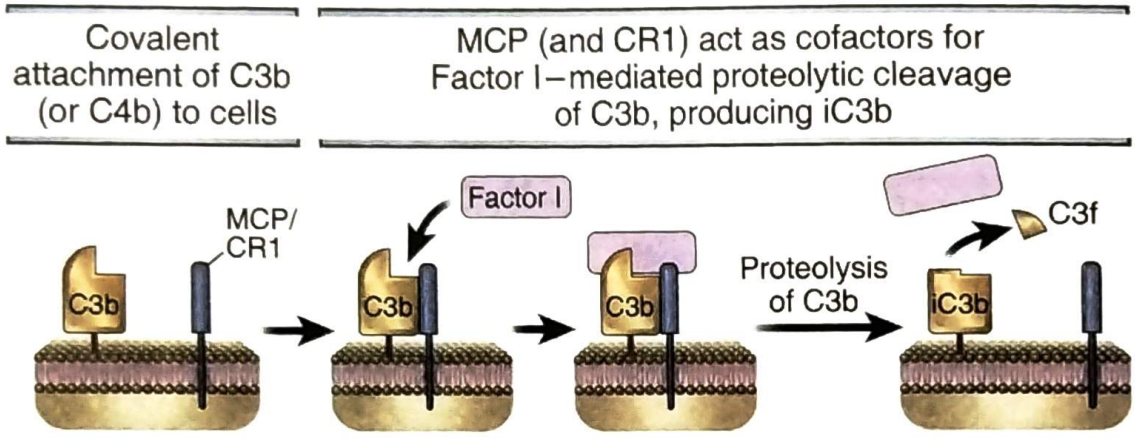


شکل ۱۴-۱۳. مهار تشکیل مبدل‌های C3. مبدل C3 مسیر کلاسیک، C4b2a، یا مبدل C3 مسیر آلترناتیو، C3bBb، با جایگزینی یکی از اجزاء با فاکتور تسریع کننده نابودی (DAF) تجزیه می‌شوند. دیگر پروتئین‌های تنظیمی مانند پروتئین کوفاکتور غشایی (MCP) و پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۱ (CR1) مشابه DAF عمل می‌کنند (متن را ببینید).

C1 INH به عنوان هدفی برای فعالیت آنزیمی $C1r_2$-$C1s_2$ اتصال یافته، عمل می‌کند. C1INH به وسیلهٔ این پروتئین‌های کمپلمان شکسته شده و به طور کووالان به آنها متصل می‌شود و در نتیجه، ترامر Clr_2-Cls_2 از C1q جدا می‌گردد و فعال‌شدن مسیر کلاسیک را متوقف می‌کند (شکل ۱۳-۱۳). به این ترتیب، C1 INH جلوی تجمع $C1r_2$-$C1s_2$ فعال از نظر آنزیمی را در پلاسما می‌گیرد و مدت زمانی را که $C1r_2$-$C1s_2$ فعال در دسترس است تا مراحل بعدی آبشار کمپلمان را فعال نماید، محدود می‌کند. C1 INH به طور مشابهی، از طریق غیرفعال‌سازی MASP-2، مسیر لکتین را نیز تعدیل می‌کند. بیماری **ادم آنژیونوروتیک ارثی** (hereditary angioneurotic edema) که به صورت اتوزومی غالب به ارث می‌رسد، ناشی از کمبود C1 INH می‌باشد. تظاهرات بالینی بیماری عبارت از تجمع حاد مایع خیز (ادم) در پوست و مخاط به طور متناوب است که باعث درد شکم، استفراغ،

اسهال و انسداد راه‌های هوائی می‌شود که شدیداً زندگی را تهدید می‌کند. در برخی از این بیماران، مقادیر پلاسمائی پروتئین C1 INH به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است (کمتر از ۲۰ تا ۳۰ درصد حد طبیعی)، به طوری که فعال‌شدن C1 توسط کمپلکس‌های ایمنی به طور مناسبی کنترل نمی‌شود و افزایش تجزیهٔ C4 و C2 اتفاق می‌افتد. میانجی‌های به وجود آورندهٔ خیز در بیماران مبتلا به ادم آنژیونوروتیک ارثی شامل یک قطعهٔ پروتئولیتیک C2 به نام C2 کینین (C2 kinin) و برادی‌کینین (bradykinin) می‌باشند. C1 INH به غیر از C1، مهارکنندهٔ سایر سرین پروتئازهای پلاسمائی نظیر کالیکرئین (kallikrein) و فاکتور انعقادی XII که هر دو می‌توانند تولید برادی‌کینین را افزایش دهند، نیز می‌باشد. امروزه C1 INH نوترکیب برای درمان بیماران با این نقص بکار می‌رود.

- ***پیوستگی اجزاء مبدل‌های C3 و C5 به واسطه اتصال پروتئین‌های تنظیمی از خانواده RCA به C3b و C4b موجود بر سطوح سلولی مهار می‌گردد*** (شکل ۱۴-۱۳). اگر C3b در سطح سلول‌های طبیعی پستانداران قرار گیرد، ممکن است به پروتئین‌های غشائی متعددی نظیر MCP (CD46)، CR1، و DAF، و پروتئین پلاسمایی فاکتور H اتصال یابد. به همین ترتیب، C4b موجود بر سطوح سلولی به صورت مشابهی به DAF، CR1، MCP و پروتئین پلاسمائی دیگری به نام C4BP اتصال می‌یابد. این پروتئین‌ها با اتصال به C3b یا C4b مانع اتصال سایر اجزاء مبدل C3 نظیر Bb مسیر آلترناتیو و C2a مسیر کلاسیک به طور رقابتی می‌گردند و در نتیجه از ادامهٔ بیشتر آبشار کمپلمان جلوگیری می‌کنند (فاکتور H تنها اتصال Bb به C3b را مهار می‌کند و در نتیجه تنظیم‌کنندهٔ مسیر آلترناتیو می‌باشد نه مسیر کلاسیک). MCP، CR1 و DAF به وسیلهٔ سلول‌های پستانداران تولید می‌شوند ولی به وسیله میکروب‌ها تولید نمی‌گردند. بنابراین، این تنظیم‌کننده‌های کمپلمان فعال‌شدن کمپلمان را به طور انتخابی بر سطح سلول‌های میزبان مهار می‌کنند ولی اجازه می‌دهند تا همچنان بر روی میکروب‌ها ادامه یابد. علاوه بر این، سطوح سلولی غنی از اسید سیالیک امکان اتصال پروتئین تنظیمی فاکتور H را به پروتئین فاکتور B مسیر آلترناتیو فراهم می‌کنند. میزان بروز اسید سیالیک بر سطح سلول‌های پستانداران به مراتب بیشتر از میکروب‌ها است که این مطلب دلیل دیگری است که چرا فعال‌شدن کمپلمان بر سطح سلول‌های طبیعی میزبان مهار می‌شود ولی بر سطح میکروب‌ها همچنان ادامه می‌یابد. DAF یک پروتئین غشائی متصل به GPI است که بر سطح سلول‌های اندوتلیال و گلبول‌های قرمز یافت می‌شود. کمبود آنزیم مورد نیاز برای تشکیل اتصالات پروتئین ـ لیپید مذکور در سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک، سبب فقدان بروز بسیاری از پروتئین‌های غشائی متصل به GPI نظیر DAF و CD59 (قسمت بعدی را ببینید) در سلول‌های خونی‌می‌گردد و بیماری به نام **هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه** (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) را به وجود می‌آورد. این بیماری با حملات مکرر همولیز داخل عروقی مشخص می‌شود که حداقل تا حدودی می‌توان آن را به فعال‌شدن کنترل‌نشده کمپلمان بر سطح گلبول‌های قرمز نسبت داد. همولیز داخل عروقی راجعه منجر به آنمی‌همولیتیک مزمن و ترومبوز وریدی می‌شود. یک خصوصیت غیرمعمول این بیماری این است که موتاسیون در ژنی که آنزیم مسئول تولید anchor (لنگر) GPI را کد می‌کند، به صورت ارثی نبوده است بلکه نتیجه یک موتاسیون اکتسابی در سلول‌های بنیادی خونساز است. نقص ارثی DAF موجب ترومبوز عروق کوچک و انتروپاتی دفع کنندهٔ پروتئین می‌گردد، که به درمان با مهارکنندهٔ C5 به خوبی پاسخ می‌دهد. این نقص ارثی هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه ایجاد نمی‌کند زیرا بیان CD59 طبیعی می‌باشد.
- ***یک سرین پروتئاز پلاسمائی به نام فاکتور I باعث تجزیهٔ پروتئولیتیک C3b اتصال یافته به سلول می‌شود که تنها در حضور پروتئین‌های تنظیمی، فعال می‌باشد*** (شکل ۱۵-۱۳). MCP، فاکتور H، C4BP و CR1، همه در شکستن C3b (و C4b) توسط فاکتور I به عنوان کوفاکتور عمل می‌کنند. بنابراین، این پروتئین‌های تنظیمی سلول‌های میزبان تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های کمپلمان را تسهیل می‌کنند؛ همانطور که

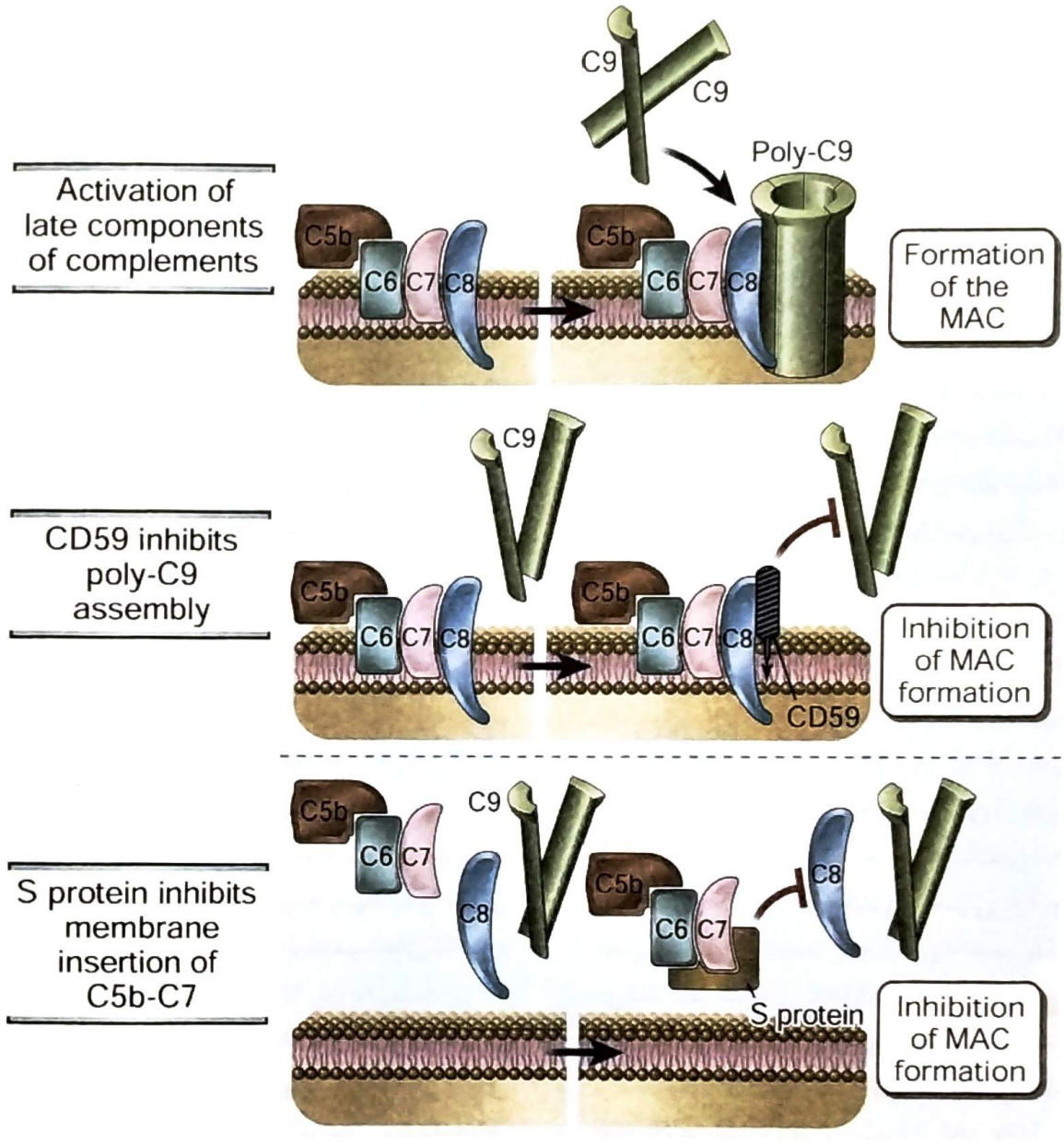


شکل ۱۵-۱۳. شکستن C3b توسط فاکتور I. در حضور کوفاکتورهای اتصال یافته به غشا سلول (پروتئین کوفاکتور غشایی [MCP] یا پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۱ [CR1]) فاکتور I پلاسمائی باعث شکستن پروتئولیتیک C3b اتصال یافته به سطوح سلولی می‌شود و شکل غیرفعال C3b (iC3b) را به وجود می‌آورد. فاکتور H و پروتئین اتصالی C4 (C4BP) نیز در شکستن C3b توسط فاکتور I به عنوان کوفاکتور عمل می‌کنند. روندهای مشابهی در پروتئولیز C4 دخالت دارند.

قبلاً بحث شد، همین پروتئین‌های تنظیمی موجب جداشدن کمپلکس‌های حامل C3b (و C4b) می‌گردند. بر اثر شکستن C3b توسط فاکتور I، قطعاتی به نام iC3b، C3d و C3dg تولید می‌شوند که در فعال‌شدن کمپلمان مشارکت نمی‌کنند ولی به وسیلهٔ پذیرنده‌های موجود بر سطح فاگوسیت‌ها و لنفوسیت‌های B مورد شناسائی قرار می‌گیرند.

- ***التهاب القا شده توسط C3a و C5a، از طریق شکست سریع واحدهای آرژینین موجود در انتهای کربوکسیلی آنها توسط کربوکسی پپتیدازهای پلاسمایی تنظیم می‌شود.*** این شکستن منجر به تولید C3a و C5a فاقد یک آرژینین (des-Arg) می‌شود، که هر کدام از اینها فقط حدود ۱۰٪ از فعالیت اشکال طبیعی این پروتئین‌ها را دارند.
- ***تشکیل MAC به وسیلهٔ یک پروتئین غشائی به نام CD59 مهار می‌شود.*** CD59 یک پروتئین متصل به GPI است که بر روی انواع مختلف سلول‌ها بارز می‌شود. این مولکول، بعد از جایگیری C5b-8 به درون غشاء، خود را در کمپلکس‌های MAC در حال تشکیل وارد میکند و بدین ترتیب از اضافه شدن بعدی مولکول‌های C9 جلوگیری به عمل می‌آورد (شکل ۱۶-۱۳). CD59 بر سطح سلول‌های طبیعی میزبان یافت می‌شود که تشکیل MAC را محدود می‌کند ولی بر سطح میکروب‌ها یافت نمی‌شود. تشکیل MAC به وسیلهٔ پروتئین‌های پلاسمائی نظیر پروتئین S نیز مهار می‌گردد که با اتصال به کمپلکس‌های محلول C5b,6,7 از جایگیری آنها به داخل غشاهای سلولی در مجاورت محلی که آبشار کمپلمان آغاز شده است، جلوگیری می‌کند. کمپلکس‌های MAC در حال تشکیل می‌توانند به داخل هر غشا سلولی در مجاورت غشائی که تولید شده‌اند، وارد شوند. وجود مهارکننده‌های MAC در پلاسما و غشا سلول‌های میزبان، این اطمینان را به وجود می‌آورد که لیز سلول‌های سالم مجاور بی‌گناه (innocent) در نزدیک محل فعال‌شدن کمپلمان اتفاق نیافتد.

قسمت اعظم بررسی‌های انجام یافته در مورد عملکرد پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان بر تجربیات in vitro استوار بوده‌اند و بیشتر آنها بر سنجش‌هائی متمرکز شده‌اند که لیز سلولی با واسطهٔ MAC را به عنوان نقطه پایان (end point) ذکر می‌کنند. بر اساس این مطالعات، ترتیب اهمیت مولکول‌ها در مهار فعال‌شدن کمپلمان به صورت CD59> DAF> MCP می‌باشد که فراوانی نسبی آنها را بر سطح سلول‌ها نشان می‌دهد.



شکل ۱۶-۱۳. تنظیم تشکیل کمپلکس حمله به غشاء (MAC). نتیجهٔ نهائی فعال‌شدن کمپلمان، تشکیل کمپلکس حمله به غشا (MAC) بر سطوح سلولی می‌باشد. پروتئین غشائی CD59 و پروتئین S پلاسمائی جلوی تشکیل MAC را می‌گیرند.

با افزایش بیش از حد فعال‌شدن مسیرهای کمپلمان، عملکرد پروتئینهای تنظیمی درهم شکسته می‌گردد. اهمیت این پروتئینهای تنظیمی در مهار فعال‌شدن کمپلمان بر سطح سلولهای طبیعی را ذکر کردیم. با وجود این، در بسیاری از اختلالات ایمونولوژیک، فاگوسیتوز با واسطهٔ کمپلمان و آسیب به سلولهای طبیعی از مکانیسم‌های پاتولوژیک مهم می‌باشند (فصل ۱۹ را ببینید). در این بیماری‌ها، مقادیر زیادی از آنتی‌بادی‌ها بر سطح سلولهای میزبان رسوب می‌کنند و پروتئین‌های فعال کمپلمان را به میزان کافی تولید می‌نمایند به طوری که مولکولهای تنظیمی نمی‌توانند فعال‌شدن کمپلمان را کنترل کنند.

اعمال کمپلمان

اعمال اجرایی اصلی سیستم کمپلمان در ایمنی ذاتی و ایمنی هومورال اختصاصی عبارتند از تقویت فاگوسیتوز میکروب‌هایی که کمپلمان بر سطح آنها فعال

شده است، تحریک التهاب، و القاء لیز این میکروب‌ها. علاوه بر این، فرآورده‌های فعال‌شدن کمپلمان، فعال‌شدن لنفوسیت‌های B و تولید آنتی‌بادی‌ها را تسهیل می‌کنند. فاگوسیتوز، التهاب و تحریک ایمنی هومورال با اتصال قطعات پروتئولیتیک پروتئین‌های کمپلمان به پذیرنده‌های سطح سلولی مختلف صورت می‌پذیرد، در حالی که لیز سلولی با واسطهٔ MAC اتفاق می‌افتد. در بخش بعدی، هر یک از این اعمال سیستم کمپلمان و نقش آنها را در دفاع میزبان شرح خواهیم داد.

اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز

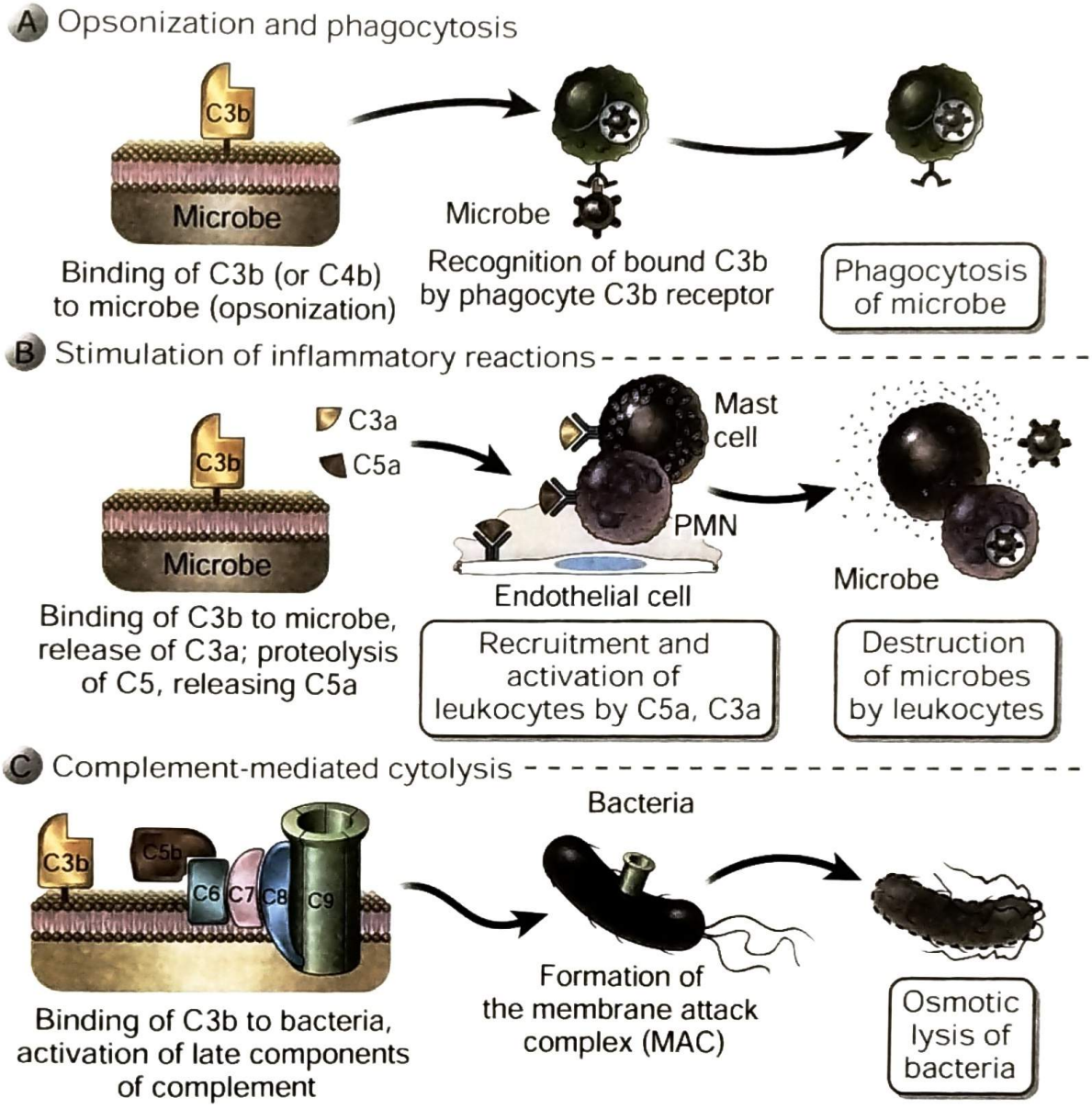
میکروب‌هایی که کمپلمان بر سطح آنها فعال شده است، با C3b، iC3b یا C4b پوشیده می‌شوند و با اتصال این پروتئین‌ها به پذیرنده‌های اختصاصی بر روی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها فاگوسیت می‌گردند (شکل ۱۳-۱۷A). همان طوری که قبلاً شرح داده شد، فعال‌شدن کمپلمان، موجب تولید C3b و iC3b می‌گردد که به طور کووالان به سطوح سلولی اتصال می‌یابند. C3b و iC3b هر دو به دلیل توانایی اتصال اختصاصی به پذیرنده‌های سطحی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، به عنوان اپسونین عمل می‌کنند. C3b و C4b (دومی تنها به وسیلهٔ مسیر کلاسیک تولید می‌شود) به CR1 متصل می‌شوند و iC3b به CR3 (Mac-1) و CR4 اتصال می‌یابد. CR1 به تنهایی در القاء فاگوسیتوز میکروب‌های پوشیده شده از C3b کارایی ندارد، ولی اگر میکروب‌ها با آنتی‌بادی‌های IgG پوشیده شوند که به طور همزمان به پذیرنده‌های Fcγ متصل می‌شوند، توانائی آن جهت القاء فاگوسیتوز افزایش می‌یابد. فعال‌شدن ماکروفاژها توسط سایتوکاین IFN-γ نیز باعث تقویت فاگوسیتوز با واسطهٔ CR1 می‌گردد. فاگوسیتوز میکروارگانیسم‌ها با واسطهٔ C3b و iC3b، یک مکانیسم دفاعی مهم در برابر عفونت‌ها در ایمنی ذاتی و آداپتیو محسوب می‌شود. به عنوان نمونه‌ای از اهمیت کمپلمان می‌توان از دفاع میزبان در برابر باکتری‌هایی با کپسول‌های غنی از پلی‌ساکارید نظیر پنوموکوک‌ها و منینگوکوک‌ها نام برد که به طور عمده از طریق ایمنی هومورال صورت می‌پذیرند. آنتی‌بادی‌های IgM در برابر پلی‌ساکاریدهای کپسولی به باکتری‌ها متصل می‌شوند، مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال می‌کنند و باعث پاکسازی باکتری‌ها در طحال از طریق فاگوسیتوز می‌شوند. به همین دلیل، افراد فاقد طحال (برای مثال در نتیجهٔ حذف خودبه‌خودی طحال در بیماران آنمی سلول داسی، یا به علت عمل جراحی برداشت طحال که پس از پارگی طحال در اثر ضربه و یا به منظور درمان بیماران مبتلا به آنمی همولیتیک خودایمن انجام می‌شود) مستعد ابتلاء به سپتی‌سمی منتشر پنوموکوکی و منینگوکوکی هستند.

تحریک پاسخ‌های التهابی

قطعات پروتئولیتیک کمپلمان یعنی C5a، C4a و C3a با فعال‌کردن ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال، التهاب حاد را القاء می‌کنند (شکل ۱۳-۱۷B). هر سه پپتید به ماست‌سل‌ها متصل می‌شوند و باعث دگرانوله شدن آنها همراه با آزادشدن میانجی‌های وازواکتیو نظیر هیستامین می‌گردند. این پپتیدها **آنافیلاتوکسین‌ها** (anaphylatoxins) نیز نامیده می‌شوند زیرا واکنش‌هایی را در ماست‌سل‌ها بر می‌انگیزند که مشخصهٔ آنافیلاکسی هستند (فصل ۲۰ را ببینید). در نوتروفیل‌ها، C5a باعث افزایش تحرک، چسبندگی شدید به سلول‌های اندوتلیال و در مقادیر بالا، تحریک انفجار تنفسی و تولید واسطه‌های فعال اکسیژن می‌گردد. علاوه بر این، C5a مستقیماً بر سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها اثر می‌گذارد و سبب افزایش نفوذپذیری رگ‌ها و بروز P-selectin می‌شود که اتصال نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهد. مجموعهٔ اثرات C5a بر روی ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال در ایجاد التهاب در محل‌های فعال‌شدن کمپلمان نقش دارند. C5a قویترین میانجی دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها است، C3a تقریباً ۲۰ برابر و C4a تقریباً ۲۵۰۰ برابر ضعیف‌تر می‌باشند.

لیز سلولی با واسطهٔ کمپلمان

لیز ارگانیسم‌های بیگانه با واسطهٔ کمپلمان، از طریق MAC صورت می‌گیرد (شکل ۱۳-۱۷C). بسیاری از پاتوژن‌ها در طول تکامل، دیواره‌های سلولی ضخیم یا کپسول پیدا کرده‌اند که مانع دسترسی MAC به غشاهای سلولی آنها می‌شوند. به نظر می‌رسد که لیز با واسطه کمپلمان تنها در دفاع علیه تعداد محدودی از میکروب‌ها که قادر به مقاومت در برابر MAC نیستند، مثل عفونت با باکتری‌های گونهٔ نایسریا



شکل ۱۷-۱۳. اعمال کمپلمان. اعمال اصلی سیستم کمپلمان، در دفاع میزبان نشان داده شده‌اند. C3b اتصال یافته به سلول، به عنوان اپسونین عمل می‌کند و باعث تقویت فاگوسیتوز سلول‌های پوشیده شده می‌گردد (A)؛ فرآورده‌های پروتئولیتیک C5a، C3a و (به میزان کمتر) C4a فراخوانی لکوسیت‌ها و التهاب را تحریک می‌کنند (B)؛ و کمپلکس حمله به غشا (MAC) سلول‌ها را لیز می‌کند (C).

(Neisseria) که دارای دیواره‌های سلولی بسیار نازک هستند، اهمیت دارد.

سایر اعمال سیستم کمپلمان

پروتئین‌های کمپلمان با اتصال به کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی باعث محلول‌کردن این کمپلکس‌ها و پاکسازی آنها به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها می‌شوند. زمانی که در بدن یک فرد پاسخ آنتی‌بادی قوی در برابر یک آنتی‌ژن گردشی ایجاد می‌شود، مقادیر کمی از کمپلکس‌های ایمنی در گردش خون تشکیل می‌شوند. اگر کمپلکس‌های ایمنی در خون تجمع یابند، ممکن است در دیوارهٔ رگ‌ها رسوب کنند و منجر به واکنشهای التهابی گردند که به رگ‌ها و بافت‌های اطراف آسیب می‌رسانند. تشکیل کمپلکس‌های ایمنی نه تنها نیازمند اتصال چندظرفیتی نواحی Ig Fab به آنتی‌ژن‌ها

مـی‌باشد بـلکه بـه واکـنش‌های غـیرکووالان نـواحـی Fc مولکول‌های Ig مجاور نیز نیاز دارد. فعال‌شدن کمپلمان بـر روی مولکول‌های Ig می‌تواند از طریق ممانعت فضایی، این واکنش‌های متقابل Fc-Fc را مهار نماید و در نتیجه بـاعث انحلال کمپلکس‌های ایمنی گردد. علاوه بر این، همانطوری که پیشتر اشاره شد، کمپلکس‌های ایمنی متصل به C3b، به CR1 گـلبول‌های قـرمز مـتصل شـده و سـپس تـوسط فاگوسیت‌های موجود در کبد حذف می‌گردند.

پـروتئین C3d حـاصل از C3 بـه CR2 بـر سـطح سـلول‌های B مـتصل شـده و فـعال شـدن سـلول B و گسترش پاسخ‌های ایمنی هـومورال را تسـهیل مـی‌کند. C3d زمانی تولید می‌شود که کمپلمان به وسیلهٔ یک آنتی‌ژن فعال شود، این عمل ممکن است به طور مستقیم انجام گیرد (برای نمونه، وقتی که آنتی‌ژن یک پلی‌ساکـارید مـیکروبی است) یا نیازمند اتصال آنتی‌بادی باشد. فعال‌شدن کمپلمان باعث اتصال کووالان C3b و فرآوردهٔ حاصل از شکستن آن یعنی C3d به آنتی‌ژن می‌شود. لنفوسیت‌های B می‌توانند از طریق پذیرنده‌های Ig خود به آنتی‌ژن متصل شوند و به طور همزمان از طریق CR2 که پذیرنده کمکی سطح سلول B است، بـه C3d چسـبیده، مـتصل شـوند و بـنابرایـن سیگنال‌رسانی القاء شده در اثر آنتی‌ژن را در لنفوسیت‌های B افزایش دهند (فصل‌های ۱۲ و ۷ را ببینید). در مراکز زایگـر اندام‌های لنفاوی، آنتی‌ژن‌های اپسونیزه شده نیز به FDCها اتصال می‌یابند. FDCهـا، آنـتی‌ژن‌ها را بـه سـلول‌های B موجود در مراکز زایگر عرضه می‌کنند که این روند در گزینش سلول‌های B با میل پیوندی بالا نقش مـهمی دارد (شکـل ۱۸-۱۲ را بـبینید). اهـمیت کـمپلمان در پـاسخ‌های ایـمنی هومورال در موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فـاقد C3 یـا C4 یـا پروتئین CR2 نشان داده شده است، به طوری کـه در ایـن حیوانات اختلال در تولید آنتی‌بادی و تشکیل مراکـز زایگـر مشاهده می‌شود. پـروتئین‌های کـمپلمان و آنـتی‌بادی‌های طبیعی موجب پاکسازی قـطعات و سـلول‌های آپـوپتوتیک می‌شوند. پـروتئین‌های بسـیار مـتفاوتی از مـیزبان مـوجب پاکسازی سلول‌های آپوپتوتیک توسط ماکروفاژها می‌شوند، اما اهمیت عملکردی پروتئین‌های کمپلمان در این روند، در بیماران مبتلا به نقایص ارثی کمپلمان (که در ادامه بحث شده است)، مشخص شده است.

نقص‌های کمپلمان

نـقایص ژنـتیکی پـروتئین‌های کـمپلمان و پـروتئین‌های تنظیمی باعث ایجاد بیماری‌های مختلف در انسان می‌شوند. نقایص ارثی و خودبه‌خودی در تعداد زیادی از پروتئین‌های کمپلمان در انسان توصیف شده است.

- کمبودهای ژنتیکی اجزاء مسیر کلاسیک، شـامل C1q، C1r، C4، C2 و C3 همگی گزارش شده‌اند؛ کـمبود C2 رایج‌ترین کمبود کمپلمان در انسان است. در بیش از ۵۰٪ بیماران دارای نقایص C1q، C2 و C4، بیماری لوپوس سیستمیک اریتماتوز بـروز مـی‌کند. دلیـل ایـن ارتـباط نقایص کمپلمان و بیماری خودایـمن کـمپلکس ایـمنی شناخته نشده است، ولی ممکن است با پاکسازی ناکافی کمپلکس‌های ایمنی در حال گردش که به دلیل نقایص در فـعال‌سازی کـمپلمان مـی‌باشد، مـرتبط بـاشد. اگـر کمپلکس‌های ایمنی که به طور طبیعی تولید می‌شوند، از گردش خون حذف نشوند، ممکن است در دیوارهٔ رگ‌های خونی و بافت‌ها رسوب کنند و لکـوسیت‌ها را از طـریق مسیرهای وابسته به پذیرندهٔ Fc فعال نمایند و سـبب التهاب موضعی شوند. کمپلمان همچنین احتمالاً نـقش مهمی در پاکسازی اجسام آپـوپتوتیک حـاوی قـطعات DNA دارد. اجسـام آپـوپتوتیک احـتمالاً مـنابع آنـتی‌ژن‌های هسـته‌ای مـی‌باشند کـه پـاسخ‌های اتوآنتی‌بادی را در لوپوس تحریک می‌نمایند. علاوه بـر این، پـروتئین‌های کـمپلمان سـیگنال‌های ایـجادشده توسط آنتی‌ژن را در سلول‌های B تنظیم مـی‌کنند و در عدم حضور آنها، آنتی‌ژن‌های خودی نمی‌توانند تحمل را در سلول‌های B ایجاد کنند و خود ایمنی به‌وجود می‌آید. برخی بیماران با نقایص C2 یا C4، افزایش استعداد به عفونت‌ها را نشان می‌دهند، و دیگران بی‌علامت هستند. کمبود C3 با عفونت‌های جدی و مکرر با باکتری‌های چرکزا همراه است که می‌توانند کشنده باشند و در نتیجه نشـان‌دهندهٔ نـقش مـحوری C3 در اپسـونیزاسـیون، افزایش فاگوسیتوز و تخریب این ارگانیسم‌ها می‌باشد.
- کمبود اجزاء مسیر آلترناتیو، منجر بـه افـزایش اسـتعداد ابتلاء به عفونت‌های منینگوکوکی می‌شود. نقایص فاکتور D و فاکتور B نادرند، اما نـقص مـغلوب وابسـته بـه X

پـرویردین شـایع‌تر مـی‌باشد واریـانت‌های ژنـتیکی ژن‌های کـدکنندهٔ MBL و MASP-2 در نـقص ایـمنی برخی بیماران مشارکت دارند که در فصل ۲۱ شرح داده خواهد شد، نقش دارد.

- کمبود اجزاء انتهائی کمپلمان شامل C5، C6، C7، C8 و C9 نیز گزارش شده‌اند. جالب توجه است، که تنها مشکل مهم بالینی این بیماران، استعداد ابتلا بـه عـفونت‌های مـنتشر بـا بـاکتری‌های سـیریا از جـمله *Neisseria meningitidis* و *Neisseria gonorrhoeae* می‌باشد که اهمیت تخریب باکتریایی توسط کـمپلمان را در دفـاع مخصوصاً علیه این ارگانیسم‌های با دیوارهٔ نازک نشان می‌دهد.
- کمبود پـروتئین‌های تـنظیمی کـمپلمان بـا فـعال‌شدن غیرطبیعی کمپلمان و گروهی از ناهنجاری‌های بـالینی وابسته، همراه هستند.
  - کمبودهای مهارکنندهٔ C1 و DAF کـه بـه تـرتیب آنژیوادم ارثی و هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه ایجاد می‌کنند، پیشتر شرح داده شده‌اند.
  - در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور I، به علت تشکیل تـنظیم‌نشدهٔ مـبدل C3 در فـاز مـایع (بـه وسـیلهٔ مکـانیسم «tickover» طـبیعی)، C3 پـلاسمایی کاملاً مصرف می‌شود. عارضهٔ بـالینی آن افـزایش عفونت با باکتری‌های چرکزا می‌باشد.
  - موارد نادری از کمبود فاکتور H شناخته شده‌اند که با فعال‌شدن بیش از حد مسیر آلترناتیو، مصرف C3 و گـلومرولونفریت نـاشی از پـاکسـازی نـاکافی کمپلکس‌های ایمنی و نیز رسوب محصولات جانبی کمپلمان در کلیه مشخص می‌شوند.
  - یک شکل از سندرم اورمیک همولیتیک با نقص در تـنظیم کـمپلمان ایـجاد مـی‌شود و شـایع‌ترین موتاسیون در این حالت موتاسیون در ژن *فاکتور H* می‌باشد. یک ژن دیگری که در بسیاری از بیماران موتاسیون یافته است، ژن MCP می‌باشد. در ایـن بـیماری، کـودکان بـا آنـمی هـمولیتیک مـیکروآنژیوپاتیک (microangiopathic)، ترومبوسیتوپنی، و نارسایی حاد کلیوی مشخص می‌شوند، که همهٔ اینها توسط آسیب سلول اندوتلیال ناشی از فعال‌سازی بیش از حد مسیر آلترناتیو کمپلمان آغاز می‌شوند. MCP یا فاکتور H موتاسیون یافته به خوبی به C3b و C4b سطوح اندوتلیال مـتصل نـمی‌شوند، و در نـتیجه فـعال‌سازی زیـاد کمپلمان، منجر بـه تشکیل لخـته‌های کـوچک و آسیب عروقی می‌گردد.
  - موتاسیون‌ها در فاکتور I یا فـاکتور H مـنجر بـه فعال‌شدن تنظیم نشدهٔ مسیر آلترناتیو کـمپلمان و بـیماری‌های کـلیوی مـی‌شود کـه مـجموعاً گلومرونفریت C3 نامیده می‌شود. این اثرات فقدان فاکتور I یا H به اثرات یک اتوآنتی‌بادی به نـام فـاکـتور نـفریتیک C3 (C3 nephritic factor) [C3NeF] شباهت دارد که دارای ویژگی برای مـدل C3 مسیر آلترناتیو (C3bBb) مـی‌باشد. C3NeF، C3bBb را پایدار نموده و کمپلکس را در برابر تخریب شدن به وسیلهٔ فاکتور H حفظ می‌کند و در نـتیجه باعث فعال‌سازی تنظیم‌نشدهٔ C3 می‌شود.
  - انتکال آللیک اختصاصی فاکتور H با دژنـراسیون ماکولار مرتبط با سن همراه هستند. در غیاب تنظیم کمپلمان، التهاب بیش از اندازه منجر بـه تـخریب سلول‌های پذیرندهٔ نوری در ناحیهٔ ماکولار و در نتیجه نابینایی می‌گردد.
  - موتاسیون‌ها در ژن PIG-A (فـسفاتیدیل اینوزیتول گـلیکوزیل تـرانسـفراز) مـنجر بـه هـموگلوبینوری حمله‌ای شبانه می‌گردد که همانگونه که شـرح داده شد نتیجهٔ نـقصی در لنگرهای GPI (anchors) برای CD59 و DAF می‌باشد.
- کمبود پذیرنده‌های کمپلمان شامل فقدان CR3 و CR4 می‌باشند که هر دو آنها از مـوتاسیون‌های نـادر در ژن زنجیرهٔ β (CD18) ناشی می‌شوند که در خانوادهٔ CD11 CD18 مولکول‌های اینتگرین به صورت مشترک وجود دارند. بیماری که در اثر این نقص ژنی به وجود می‌آید، نـقص چسبندگی لکوسیت (leukocyte adhesion deficiency) نامیده می‌شود (فصل ۲۱ را ببینید). ایـن اختلال به وسیلهٔ عفونت‌های چرکزای مکـرر مشـخص می‌گردد و علت آن چسبندگی ناکافی نوتروفیل‌ها بـه اندوتلیوم در بافت‌های محل عفونت و احتمالاً اختلال در

فاگوسیتوز وابسته به iC3b باکتری‌ها می‌باشد.

اثرات پاتولوژیک سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان حتی زمانی که به طور مناسب تنظیم و فعال شود، می‌تواند آسیب بافتی قابل ملاحظه‌ای ایجاد کند. برخی از آثار پاتولوژیک همراه با عفونت‌های باکتریایی، ناشی از پاسخ‌های التهابی حاد با واسطهٔ کمپلمان در برابر ارگانیسم‌های عفونی می‌باشد. در برخی حالات، فعال‌شدن کمپلمان با تروموز داخل عروقی نیز همراه است که منجر به آسیب ایسکمیک بافت‌ها می‌شود. برای نمونه، آنتی‌بادی‌های ضد اندوتلیال در برابر پیوندهای بافتی رگ‌دار و کمپلکس‌های ایمنی تولید شده در بیماری‌های خودایمن، به اندوتلیوم رگ‌ها متصل شده و کمپلمان را فعال می‌کنند و به این ترتیب باعث ایجاد التهاب و تشکیل کمپلکس حمله به غشا (MAC) و آسیب به سطح اندوتلیال می‌شوند و شرایط مناسبی را برای انعقاد فراهم می‌کنند. شواهدی نیز وجود دارد که تعدادی از پروتئین‌های التهابی کمپلمان، پروترومبیناز را در گردش خون فعال می‌کنند و مستقل از آسیب ایجادشده توسط MAC در اندوتلیوم، تروموز را آغاز می‌کنند.

آشکارترین نمونه شرایط پاتولوژیک ایجادشده توسط کمپلمان، بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی می‌باشد. واسکولیت سیستمیک و گلومرولونفریت کمپلکس ایمنی بر اثر رسوب کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در دیوارهٔ رگ‌ها و گلومرول‌های کلیوی ناشی می‌شوند (فصل ۱۹ را ببینید). کمپلمانی که به وسیلهٔ این کمپلکس‌های ایمنی رسوب کرده فعال شده است، پاسخ‌های التهابی حادی را آغاز می‌کند که دیوارهٔ رگ‌ها یا گلومرول‌ها را تخریب کرده و باعث تروموز، آسیب ایسکمیک به بافت‌ها و اسکار می‌شود. مطالعات انجام شده با موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد پروتئین‌های C3 یا C4 کمپلمان یا فاقد پذیرنده‌های Fcγ نشان می‌دهند که فعال‌شدن لکوسیت‌ها با واسطهٔ پذیرندهٔ Fc از طریق رسوب IgG باعث ایجاد التهاب و آسیب بافتی می‌شوند بدون این که نیازی به فعال‌شدن کمپلمان باشد.

امروزه دو عامل درمانی که سیستم کمپلمان را هدف قرار می‌دهند، برای استفاده در کلینیک تأیید شده‌اند. آنتی‌بادی‌های علیه C5 انسانی که مانع تجزیهٔ پروتئولیتیکی C5 می‌شوند، برای درمان هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه، سندرم اورمیک همولیتیک میانجی شده با کمپلمان و نورومیلیت نوری [neuromylitis optica] استفاده می‌شوند و این آنتی‌بادی‌ها همچنین به عنوان یک روش درمانی در تعدادی از اختلالات التهابی مزمن در حال بررسی هستند. C1 INH انسانی نوترکیب برای درمان بیماران آنژیوادم ارثی استفاده می‌شود.

گریز میکروب‌ها از کمپلمان

در پاتوژن‌ها مکانیسم‌های مختلفی برای گریز از سیستم کمپلمان، تکامل یافته است. برخی میکروب‌ها دیواره‌های سلولی ضخیمی را ایجاد می‌کنند که از اتصال پروتئین‌های کمپلمان همانند MAC جلوگیری می‌کنند. باکتری‌های گرم مثبت و برخی قارچ‌ها نمونه‌هایی از میکروب‌هایی هستند که از این استراتژی گریز نسبتاً غیراختصاصی استفاده می‌کنند. تعداد کمی از مکانیسم‌های اختصاصی‌تر که توسط زیرگروه منتخبی از پاتوژن‌ها استفاده می‌شوند در اینجا بحث خواهند شد. این مکانیسم‌های گریز را می‌توان به سه گروه تقسیم کرد.

- ***میکروب‌ها می‌توانند با فراخوانی پروتئین‌های تنظیم کننده کمپلمان میزبان، از سیستم کمپلمان بگریزند.*** بسیاری از پاتوژن‌ها در مقایسه با میکروب‌های غیربیماری‌زا اسید سیالیک‌ها را بارز می‌کنند که می‌توانند با فراخوانی فاکتور H که C3b را از Bb جدا می‌کند، مسیر آلترناتیو کمپلمان را متوقف کنند. برخی پاتوژن‌ها همانند *شیستوزوم‌ها*، *نایسریا گونوره‌آ* و برخی گونه‌های *هموفیلوس*، اسید سیالیک‌های میزبان را جمع‌آوری می‌کنند و به طریق آنزیمی، قند را به سطح خود منتقل می‌نمایند. برخی دیگر نظیر *اشرشیا کولی K1* و بعضی مننگوکوک‌ها، در طی تکامل راه‌های بیوسنتیک خاصی را پیدا کرده‌اند تا اسید سیالیک تولید کنند. برخی میکروب‌ها پروتئین‌هایی را می‌سازند که می‌توانند پروتئین تنظیم کننده فاکتور H را به سطح سلول جذب نمایند. GP41 بر سطح HIV می‌تواند به فاکتور H متصل شود و اعتقاد بر این است که این خصوصیت ویروس در حفاظت ویریون سهم دارد. بسیاری از پاتوژن‌های دیگر در طی تکامل

پروتئین‌هایی کسب کرده‌اند که فراخوانی فاکتور H به دیواره‌های سلولی آنها را تسهیل می‌کنند. اینها شامل باکتری‌هایی چون *استرپتوکوک پیوژن*، *بورلیا بورگدوفری* (عامل بیماری لایم)، *نایسریا گونوره‌آ*، *نایسریا مننژیتیدیس*، *پاتوژن قارچی کاندیدا آلبیکنس* و نماتودهایی چون *اکینوکوکوس گرانولوزوس* هستند. سایر میکروب‌ها همانند HIV، پروتئین‌های متعدد تنظیم کننده میزبان را در پوشش خود جای می‌دهند. برای مثال، HIV، پروتئین‌های تنظیم کننده کمپلمان متصل به GPI (DAF و CD59) را هنگامی که از یک سلول آلوده جوانه می‌زند، به خود اضافه می‌کند.

- ***تعدادی از پاتوژن‌ها، پروتئین‌هایی را تولید می‌کنند که مراحل مختلفی در فعال‌سازی کمپلمان را مهار می‌کنند.*** *E.coli* یک پروتئین متصل شونده به C1q را می‌سازد که از تجمع C1q و C1r و C1s جلوگیری می‌کند. *استافیلوکوک اورئوس* (Staphylococcus aureus)، یک پروتئین به نام مهارکننده کمپلمان استافیلوکوکی را تولید می‌کند که به مبدل‌های C3 مسیر کلاسیک و آلترناتیو متصل می‌شود و به صورت پایدار آنها را مهار می‌سازد و بنابراین از هر سه مسیر کمپلمان جلوگیری می‌کند. گلیکوپروتئین C-1 از ویروس هرپس سیمپلکس، مبدل مسیر آلترناتیو را ناپایدار می‌سازند و این کار را از طریق ممانعت از اتصال جزء C3b به پروپردین انجام می‌دهند. GP160 که یک پروتئین غشایی بر روی *تریپانوزوم کروزی* (Trypanosoma cruzi) عامل ایجاد بیماری شاگاس (Chagas' disease) است، به C3b متصل می‌شود و از تشکیل مبدل C3 جلوگیری می‌کند و همچنین تخریب آن را تسریع می‌کند. پروتئین مهارکننده کمپلمان ویروس واکسینا از نظر ساختاری به C4BP انسان شبیه است، اما می‌تواند هم به C4b و هم C3b متصل شود و تخریب مبدل‌های C3 و C5 را تسریع بخشد.
- ***التهاب با واسطه کمپلمان همچنین می‌تواند توسط محصولات میکروبی مهار شود.*** S.aureus یک پروتئین به نام پروتئین مهارکنندهٔ کموکاین استافیلوکوکی (chemokine inhibitory protein of staphylococci [CHIPS]) را تولید می‌کند که یک آنتاگونیست آنافیلاتوکسین C5a است.

خلاصه

- ایمنی هومورال به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها میانجی‌گری می‌شود و بازوی اجرایی سیستم ایمنی آداپتیو در دفاع علیه میکروب‌های خارج سلولی و سموم میکروبی به شمار می‌رود. آنتی‌بادی‌هایی که سبب محافظت در برابر عفونت می‌شوند، یا به وسیلهٔ پلاسماسل‌های با عمر طولانی که بعد از اولین برخورد با آنتی‌ژن میکروبی تولید می‌گردند و یا بعد از فعال‌شدن مجدد سلول‌های B خاطره توسط آنتی‌ژن، به وجود می‌آیند.
- آنتی‌بادی‌ها مانع عفونت‌زایی میکروب‌ها می‌گردند یا آنها را خنثی می‌کنند و برای این منظور به میکروب‌ها متصل می‌شوند و از طریق ممانعت فضایی، جلوی واکنش متقابل میکروب‌ها با پذیرنده‌های سلولی را می‌گیرند. ضمناً آنتی‌بادی‌ها با مهار اتصال سموم به سلول‌های میزبان، جلوی اثرات پاتولوژیک آنها را می‌گیرند.
- ذرات پوشیده شده از آنتی‌بادی (اپسونیزه شده) با اتصال نواحی Fc آنتی‌بادی‌ها به پذیرنده‌های Fc فاگوسیت‌ها، فاگوسیتوز می‌شوند. انواع متعددی از پذیرنده‌های Fc وجود دارند که دارای ویژگی برای زیرکلاس‌های مختلف IgG و نیز آنتی‌بادی‌های IgA و IgE هستند و پذیرنده‌های Fc مختلف با میل پیوندی متفاوت به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند. اتصال مجموعهٔ آنتی‌ژن - Ig به پذیرنده‌های Fc فاگوسیتی، سیگنال‌هایی نیز ارسال می‌کند که فعالیت‌های میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها را تحریک می‌نمایند.
- سیستم کمپلمان شامل پروتئین‌های سرمی و غشایی است که به صورت کاملاً منظم با یکدیگر واکنش می‌دهند تا محصولات پروتئینی تولید کنند که از نظر بیولوژیکی فعال باشند. سه مسیر اصلی فعال‌شدن کمپلمان عبارتند از: مسیر آلترناتیو که بر سطوح میکروبی و در عدم حضور آنتی‌بادی فعال می‌شود، مسیر کلاسیک که به وسیلهٔ کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی فعال می‌گردد و مسیر لکتین که با اتصال لکتین‌های در گردش

به کربوهیدرات‌های سطح پاتوژن‌ها آغاز می‌گردد. این مسیرها، آنزیم‌هایی تولید می‌کنند که پروتئین C3 را می‌شکنند و فرآورده‌های حاصل از شکستن C3 به طور کووالان به سطوح میکروبی یا آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند، در نتیجه مراحل بعدی فعال شدن کمپلمان تنها به این نواحی محدود می‌گردد. همه مسیرها، به همدیگر در یک مسیر مشترک ملحق می‌شوند که مستلزم تشکیل حفره غشایی پس از شکستن پروتئولیتیک C5 است.

- فعال‌شدن کمپلمان به وسیلهٔ پروتئین‌های متعدد پلاسمایی و متصل به غشا تنظیم می‌شود که مراحل مختلف آبشارها را مهار می‌کنند.
- اعمال بیولوژیک سیستم کمپلمان شامل اپسونیزاسیون ارگانیسم‌ها و کمپلکس‌های ایمنی به وسیلهٔ قطعات پروتئولیتیک C3، سپس اتصال به پذیرنده‌های فاگوسیتی برای قطعات کمپلمان و پاکسازی از طریق فاگوسیتوز، فعال‌شدن سلول‌های التهابی به وسیلهٔ قطعات پروتئولیتیک پروتئین‌های کمپلمان به نام آنافیلاتوکسین‌ها (C5a, C4a, C3a)، سیتولیز سلولی از طریق تشکیل MAC بر سطوح سلولی، انحلال و پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی و افزایش پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌باشند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Antibody Effector Functions and Fc Receptors

*Berken A, Benacerraf B. Properties of antibodies cytophilic for macrophages. *J Exp Med*. 1966;123:119–144. *(This was the first report that recognized the existence of Fc receptors.)*

Bournazos S, Wang TT, Dahan R, et al. Signaling by antibodies: recent progress. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:285–311.

Castro-Dopico T, Clatworthy MR. IgG and Fc gamma receptors in intestinal immunity and inflammation. *Front Immunol*. 2019;10:805.

Chenoweth AM, Wines BD, Anania JC, Mark Hogarth P. Harnessing the immune system via FcγR function in immune therapy: a pathway to next-gen MAbs. *Immunol Cell Biol*. 2020;98:287–304.

de Taeye SW, Rispens T, Vidarsson G. The ligands for human IgG and their effector functions. *Antibodies (Basel)*. 2019;8:30.

Lu LL, Suscovich TJ, Fortune SM, Alter G. Beyond binding: antibody effector functions in infectious diseases. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:46–61.

Seeling M, Bruckner C, Nimmerjahn F. Differential antibody glycosylation in autoimmunity: sweet biomarker or modulator of disease activity? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:621–630.

Wang TT, Ravetch JV. Functional diversification of IgGs through Fc glycosylation. *J Clin Invest*. 2019;129:3492–3498.

Complement

*Bordet J. On the agglutination and dissolution of red blood cells by the serum of animals injected with defibrinated blood. *Ann Inst Pasteur*. 1898;12:688–695. *(In this study a serum component other than antibody that helped antibodies cause the lysis of red blood cells, later to be called "complement," was discovered. Bordet received the Nobel prize for this discovery.)*

Garcia BL, Zwarthoff SA, Rooijakkers SH, Geisbrecht BV. Novel evasion mechanisms of the classical complement pathway. *J Immunol*. 2016;197:2051–2060.

Goldberg BS, Ackerman ME. Antibody-mediated complement activation in pathology and protection. *Immunol Cell Biol*. 2020;98:305–317.

Haapasalo K, Meri S. Regulation of the complement system by pentraxins. *Front Immunol*. 2019;10:1750.

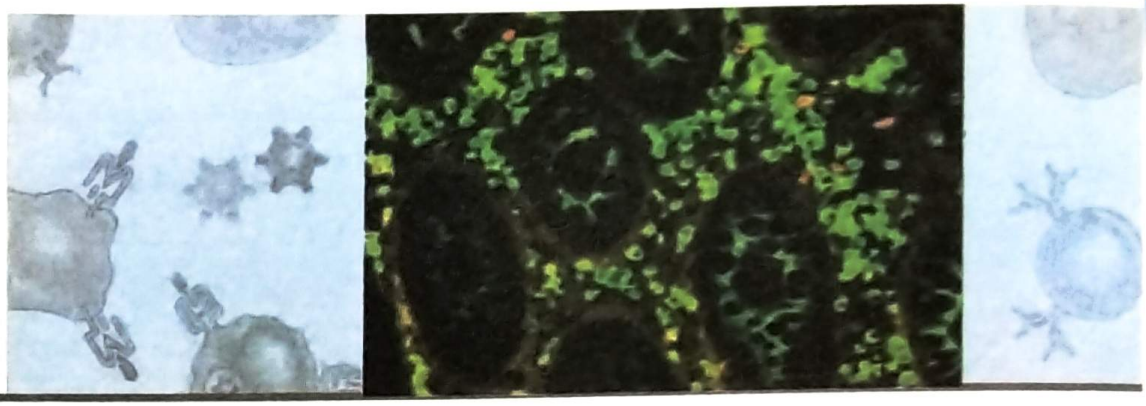
Liszewski MK, Java A, Schramm EC, Atkinson JP. Complement dysregulation and disease: insights from contemporary genetics. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:25–52.

Presumey J, Bialas AR, Carroll MC. Complement system in neural synapse elimination in development and disease. *Adv Immunol*. 2017;135:53–79.

Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:503–516.

Ricklin D, Lambris JD. New milestones ahead in complement-targeted therapy. *Semin Immunol*. 2016;28:208–222.

Xie CB, Jane-Wit D, Pober JS. Complement membrane attack complex: new roles, mechanisms of action, and therapeutic targets. *Am J Pathol*. 2020;190:1138–1150.



فصل ۱۴

ایمنی تخصص یافته در سدهای اپی‌تلیال و بافت‌های مصون از پاسخ‌های ایمنی

ویژگی‌های عمومی ایمنی در سدهای اپی‌تلیال ۴۶۰
ایمنی در سیستم معدی ـ روده‌ای ۴۶۴
ایمنی ذاتی در سیستم معدی ـ روده‌ای ۴۶۵
ایمنی آداپتیو در سیستم معدی ـ روده‌ای ۴۶۸
تنظیم ایمنی در سیستم معدی ـ روده‌ای به وسیلهٔ سلول‌های T تنظیمی و سایتوکاین‌ها ۴۷۹
تحمل دهانی و واکسن‌های خوراکی ۴۸۰
نقش فلور میکروبی کومنسال در تنظیم ایمنی ۴۸۱
ایمنی در سایر بافت‌های مخاطی ۴۸۲
ایمنی در سیستم تنفسی ۴۸۲
ایمنی در سیستم ادراری تناسلی ۴۸۴
سیستم ایمنی جلدی ۴۸۴
پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو در پوست ۴۸۴
بافت‌های مصون از پاسخ‌های ایمنی ۴۸۸
مصونیت از پاسخ ایمنی در مغز، چشم و بیضه‌ها ۴۸۹
ایمنی در جنین و نوزاد پستانداران ۴۹۱
مصونیت از پاسخ ایمنی جنین پستانداران ۴۹۱
ایمنی غیرفعال در جنین و نوزاد ۴۹۲
خلاصه ۴۹۲

تاکنون در این کتاب بیشتر بحث ما در مورد ایمنی ذاتی و آداپتیو، مربوط به ویژگی‌ها و مکانیسم‌های پاسخ‌های ایمنی در محل‌های آناتومیک بدن پستانداران بوده است. با این وجود، سیستم ایمنی ویژگی‌های خاصی را در بخش‌های مختلف بدن مخصوصاً در بافت‌های سد اپی‌تلیال به وجود آورده است. این ویژگی‌ها جهت حفاظت، علیه انواع چالش‌های میکروبی ایجاد شده در این نواحی و نیز اطمینان از اینکه ما در هماهنگی با ارگانیسم‌های غیربیماری‌زای کومنسال (commensal) که در سطوح اپی‌تلیوم و لومن اندام‌های مخاطی مستقر می‌شوند به طور مسالمت‌آمیز زندگی می‌کنیم ضروری است (جدول ۱-۱۴). مجموعه‌ای از سلول‌ها و مولکول‌های سیستم ایمنی که عملکردهای ویژه‌ای را در یک جایگاه آناتومیک خاص ایجاد می‌کنند، سیستم ایمنی ناحیه‌ای (regional immune system) نامیده می‌شوند. قسمت اعظم این فصل به بحث پیرامون این سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای می‌پردازد. نهایتاً بحث را با توضیح در مورد برخی از بافت‌ها که به طور طبیعی از پاسخ‌های ایمنی حمایت نمی‌کنند و احتمالاً پاسخ‌های ایمنی را به طور فعال سرکوب می‌کنند و نواحی مصون از ایمنی (Immune privileged) نامیده می‌شوند به پایان می‌رسانیم.

ویژگی‌های عمومی ایمنی در سدهای اپی‌تلیال

سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای شامل سیستم ایمنی

جدول ۱-۱۴. ویژگی‌های ایمنی ناحیه‌ای

ناحیه	ویژگی‌های خاص	ساختارهای خاص	آناتومیک	سلول‌ها یا مولکول‌های تخصصی: عملکردها
سیستم معدی ـ روده‌ای	تحمل به آنتی‌ژن‌های غذایی تحمل به فلور میکروبی کومنسال اما پاسخ دهنده به پاتوژن‌های نادر ناحیه سطحی وسیع	لوزه‌ها پلاک‌های پیر فولیکول‌های لامینا پروپریا		سلول‌های اپی‌تلیال روده: ترشح موکوس سلول‌های M: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن داخل لومن سلول‌های پانت (paneth): تولید دیفنسین IgA ترشحی و IgM: خنثی‌سازی میکروب‌ها در لومن زیرگروه‌های سلول‌های دندریتیک: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های لومن، نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های لامینا پروپریا، القای تحمل سلول T، فعال‌شدن سلول T مجری، القای تعویض کلاس IgA درسلول‌های B، ایجاد فنوتیپ‌های لانه‌گزینی روده‌ای در سلول‌های B و T
سیستم تنفسی	برخورد با مخلوطی از پاتوژن‌های موجود در هوا و میکروب‌ها و ذرات بی‌ضرر	لوزه‌ها آدنوئیدها		سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی مژه‌دار: تولید موکوس و دیفنسین و حرکت موکوس با میکروب‌ها و ذرات به دام افتاده به سمت خارج راه‌های هوایی IgA ترشحی، IgM، IgG: خنثی‌سازی میکروب‌های بیرون از سد اپی‌تلیال
سیستم ایمنی جلدی	ناحیه سطحی وسیع		سد اپی‌تلیال سنگفرشی مطبق کراتینیزه	کراتینوسیت‌ها: تولید کراتین، ترشح سایتوکاین و دیفنسین سلول‌های لانگرهانس: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های اپیدرم زیرگروه‌های سلول‌های دندریتیک: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های درم و القای تحمل سلول T؛ فعال‌سازی سلول T مجری و ایجاد فنوتیپ لانه‌گزینی پوستی در سلول‌های T

مخاطی، که از سدهای مخاطی معدی ـ روده‌ای، تنفسی، و ادراری ـ تناسلی حفاظت می‌کنند و نیز سیستم ایمنی جلدی (پوست) تشکیل شده است. سیستم ایمنی معدی- روده‌ای وسیع‌ترین و پیچیده‌ترین آنهاست. تخمین زده می‌شود که مخاط روده انسان بالغ حدوداً دارای ۵۰×۱۰^{۹} لنفوسیت باشد و آنتی‌بادی بیشتری در روده‌ها نسبت به مجموع سایر قسمت‌های سیستم ایمنی تولید می‌شود (جدول ۲-۱۴). اختصاص یافتن مقادیر زیادی از ذخایر سیستم ایمنی به روده، نشان‌دهندهٔ سطح وسیع مخاط روده‌ای است که به منظور به حداکثررساندن عملکرد جذبی اولیه بافت و همچنین مقاومت در برابر تهاجم میلیاردها باکتری موجود در لومن روده تکامل یافته است. همچنین پوست یک سد بافتی وسیع می‌باشد که باید از میکروب‌های محیطی که دسترسی آسان به لایه‌های خارجی آن دارند، محافظت شود. تخمین زده می‌شود که تعداد کل لنفوسیت‌ها در پوست حدود ۲۰×۱۰^{۹} باشد که تقریباً دو برابر تعداد کلی لنفوسیت‌های در گردش می‌باشد (جدول ۲-۱۴ را ببینید). خصوصیات فیزیکی مختلف مخاط (نرم، مرطوب و گرم) و پوست (سخت، خشک و

جدول ۲-۱۴. تعداد تخمینی لنفوسیت‌ها در بافت‌های مختلف

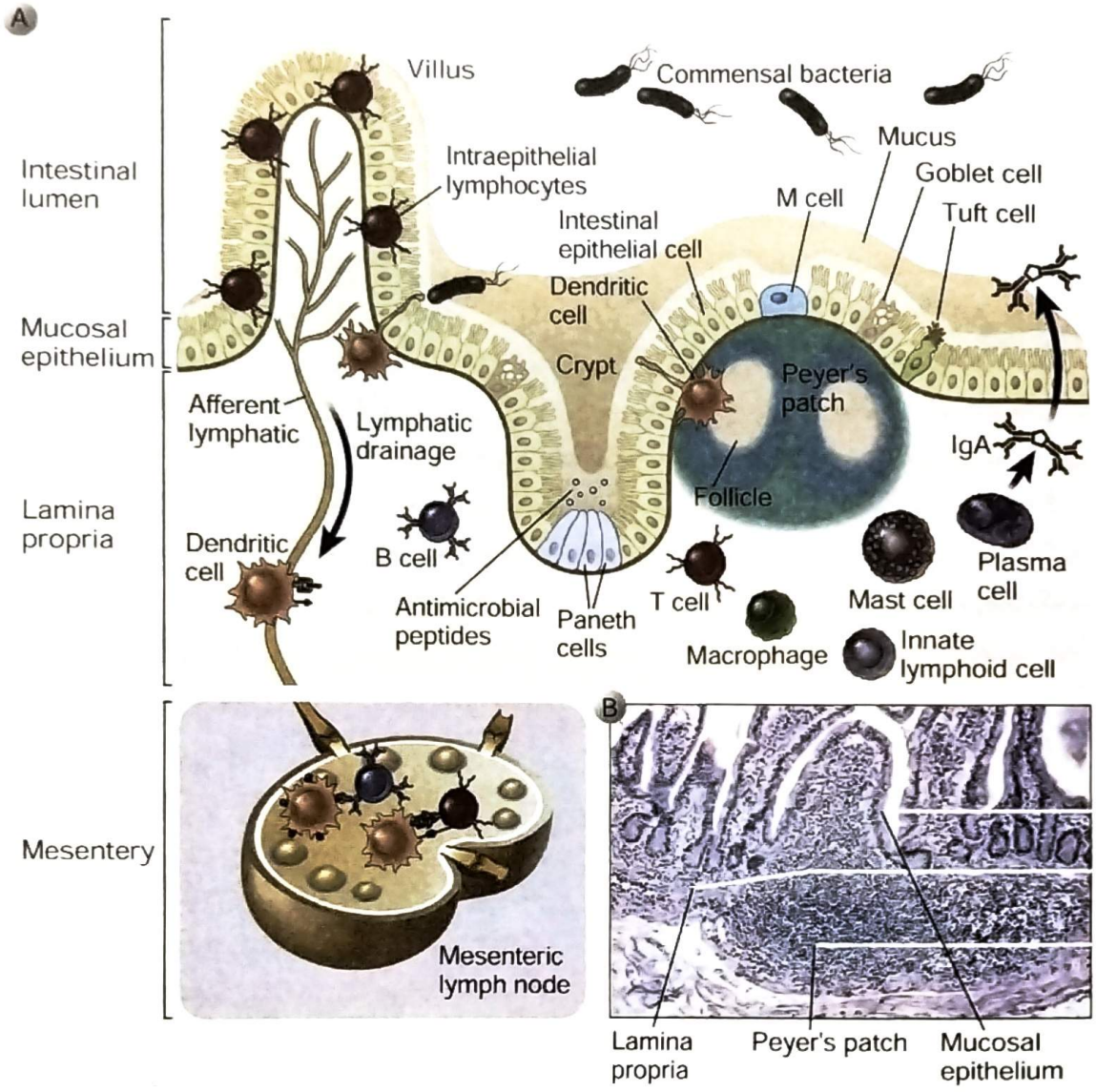
طحال	۷۰×۱۰^{۹}
گره لنفی	۱۹۰×۱۰^{۹}
مغز استخوان	۵۰×۱۰^{۹}
خون	۱۰×۱۰^{۹}
پوست	۲۰×۱۰^{۹}
روده‌ها	۵۰×۱۰^{۹}
کبد	۱۰×۱۰^{۹}
ریه‌ها	۳۰×۱۰^{۹}

سرد) باعث استقرار و تهاجم طیف وسیعی از میکروب‌ها می‌شود. بنابراین تعجب‌آور نیست که سیستم ایمنی در این دو نوع بافت به صورت‌های مختلفی تخصصی شده است.

سیستم‌های ایمنی در سدهای اپی‌تلیال یک سازماندهی آناتومیک اولیه مشترک دارند، این سازماندهی مشترک شامل لایه‌های زیر می‌باشد: لایه اپی‌تلیال خارجی که از تهاجم میکروبی ممانعت به عمل می‌آورد، بافت همبند زیرین حاوی انواع مختلف سلول‌ها، که پاسخ‌های ایمنی به ارگانیسم‌هایی راکه از طریق اپی‌تلیوم نفوذ کرده‌اند میانجی‌گری می‌کنند و نیز بافت‌های لنفاوی ثانویه درناژ کننده موجود در همان ناحیه یا با فاصله دورتر که مکان‌هایی هستند که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به میکروب‌های مهاجم در آنجا گسترش می‌یابند. سد اپی‌تلیال می‌تواند همانند پوست دارای چند لایه ضخیم بوده یا مانند روده‌ها به صورت تک لایه روی غشاء پایه باشد. بافت همبند زیرین (مانند درم در پوست و لامینا پروپریا در روده) دارای تعداد فراوان و پراکنده‌ای از لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک (DCs)، ماکروفاژها و سلول‌های دیگر می‌باشد که پاسخ‌های ایمنی ذاتی و فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را میانجی‌گری می‌کند. همچنین بافت مخاطی دارای بافت‌های لنفاوی ثانویه بدون کپسول و سازمان‌یافته‌ای است که بلافاصله زیر سد اپی‌تلیال قرار گرفته و شامل لنفوسیت‌های B و T، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها است. این مجموعه سلول‌های ایمنی اغلب **بافت لنفاوی همراه مخاط - mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)** نامیده می‌شوند و محل‌هایی هستند که در آنها برخی از پاسخ‌های ایمنی آداپتیو تخصص یافته ویژه مخاط گسترش می‌یابند. پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در سیستم ایمنی سدهای اپی‌تلیال، در گره‌های لنفی درناژ کننده که در خارج از بافت‌های سدکننده (barrier tissues) قرار گرفته‌اند، نیز القاء می‌شوند. در پوست و بافت‌های مخاطی، آنتی‌ژن‌های خارج از سد اپی‌تلیال توسط سلول‌های تخصص یافته داخل اپی‌تلیوم نمونه‌برداری شده و به گره‌های لنفی درناژکننده یا MALT انتقال داده می‌شوند.

سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای دارای انواع سلول‌های تخصص یافته و مولکول‌هایی هستند که ممکن است در نقاط دیگر به فراوانی یافت نشوند. سلول‌هایی که محدود به یک یا چند سیستم ایمنی ناحیه‌ای هستند اما در سراسر سیستم ایمنی حضور ندارند شامل زیرگروه‌هایی از سلول‌های دندریتیک (برای مثال سلول‌های لانگرهانس در پوست)، سلول‌های انتقال‌دهندهٔ آنتی‌ژن (مانند سلول‌های میکروفولد [M] در روده)، لنفوسیت‌های T (مانند سلول‌های T گاما دلتا در اپی‌تلیال) و زیرگروه‌های لنفوسیت‌های B (مانند سلول‌های B و پلاسماسل‌های تولیدکننده ایمونوگلبولین A [IgA]) موجود در بافت‌های مخاطی و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs) مختلف هستند. ویژگی‌های آناتومیک منحصر به فرد و نوع سلول‌ها در هر بافت مشخصات عملکردی خاصی به آن بافت می‌بخشد. برای مثال نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌ها در روده و انتقال آنها به بافت‌های لنفاوی ثانویه به نوع سلول و راه‌های درناژ لنف وابسته است که اساساً با آنچه در پوست و اعضای داخلی اتفاق می‌افتد، تفاوت دارد. به علاوه ساختارهای MALT در نواحی مختلف روده و سایر اعضای مخاطی ویژگی‌های متفاوتی دارند.

لنفوسیت‌های اجرایی که در گره‌های لنفی درناژ کننده یا MALT یک سیستم ایمنی ناحیه‌ای خاص (مانند پوست، رودهٔ کوچک) تولید می‌شوند، وارد جریان خون شده و ترجیحاً به همان عضو برمی‌گردند (به عنوان مثال درم و لامینا پروپریا به ترتیب). مهاجرت و مستقر شدن زیرگروه‌های لنفوسیت‌ها در بافت‌های مختلف تا حدی نتیجهٔ مکانیسم‌های لانه‌گزینی (homing) اختصاصی بافت می‌باشد که مستقیماً این زیر گروه‌ها را از



شکل ۱-۱۴. سیستم ایمنی معدی روده‌ای. A. دیاگرام شماتیک از اجزای سلولی سیستم ایمنی مخاطی روده. خصوصیات مهم شامل سد اپی‌تلیال پوشیده از موکوس ترشح شده، سلول‌های دندریتیک و میکروفولد (M) که آنتی‌ژن‌ها را نمونه‌برداری می‌کنند، سلول‌های Tuft که با ترشح سایتوکاین‌ها به کرم‌ها پاسخ می‌دهند، سلول‌های نگهبان ذاتی متنوع و لنفوسیت‌ها در لامینا پروپریا زیر لایه اپی‌تلیال، بافت‌های لنفی وابسته به مخاط سازمان یافته زیر سد اپی‌تلیال از جمله پلاک‌های پیر، گره‌های لنفی مزانتریک درناژ کننده و پلاسماسل‌های زیر اپی‌تلیوم که ایمونوگلبلین A (IgA) ترشح می‌کنند که به لومن انتقال می‌یابد. جزئیات نمونه‌برداری از آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتیک و سلول‌های M، ساختار پلاک‌های پیر، مهاجرت لنفوسیت‌ها بین مخاط و گره‌های لنفی مزانتریک و ترشح و انتقال ایمونوگلبولین A (IgA)، همگی به تفصیل در این فصل توضیح داده شده‌اند. **B.** فتومیکروگراف از بافت لنفاوی مخاطی در روده انسان. تجمعات مشابهی از بافت لنفاوی در سراسر سیستم معدی روده‌ای یافت می‌شود.

خون به بافت‌های خاص می‌برد که بعداً به تفصیل در همین فصل بحث می‌شود.

سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای دارای عملکردهای تنظیمی مهمی هستند که از پاسخ‌های ناخواسته به میکروب‌های غیربیماریزا و مواد بیگانه موجود در سدهای مختلف جلوگیری می‌کنند. روشن‌ترین مثال، در مورد سیستم ایمنی وابسته به روده است که باید پاسخ علیه باکتری‌های کومنسال کلونیزه شده در لومن روده و همچنین مواد غذایی بیگانه را سرکوب نماید ولی در برابر باکتری‌های بیماریزا که به مقدار خیلی کمتر از کومنسال‌ها هستند، نیز

واکنش نشان دهد. سرکوب پاسخ‌های ایمنی علیه ارگانیسم‌های غیربیماریزا و مواد بیگانه بی‌ضرر در سایر نقاط از جمله پوست، ریه و دستگاه ادراری تناسلی که استریل نبوده و دائماً با محیط در تماس هستند، دارای اهمیت می‌باشد.

با این مقدمه، اکنون جزئیات این ویژگی‌های متنوع در سیستم‌های مختلف ایمنی ناحیه‌ای را با وسیع‌ترین آنها آغاز می‌کنیم.

ایمنی در سیستم معدی ـ روده‌ای

سیستم معدی ـ روده‌ای ـ مانند سایر بافت‌های مخاطی از یک ساختار لوله مانند پوشیده شده با یک لایه بهم پیوسته سلول‌های اپی‌تلیال تشکیل شده است که روی یک غشاء پایه قرار دارند و به عنوان سد فیزیکی در برابر محیط خارجی عمل می‌کنند. زیر اپی‌تلیوم روده یک لایه سست بافت همبند به نام لامینا پروپریا وجود دارد که حاوی عروق خونی، عروق لنفی و MALTs می‌باشد (شکل ۱-۱۴). زیر مخاط یک لایه بافت همبند متراکم مابین مخاط و لایه‌های عضلات صاف می‌باشد.

از دیدگاه ایمونولوژیست‌ها، سیستم معدی ـ روده‌ای دارای چندین خصوصیت برجسته می‌باشد. اول، مجموع مخاط روده کوچک و بزرگ دارای سطحی بیش از ۲۰۰ مترمربع می‌باشد (اندازه یک زمین تنیس) که بیشتر آن مربوط به ویلی و میکروویلی‌های روده کوچک می‌باشد. دوم، لومن روده مملو از میکروب‌ها است که بسیاری از آنها همراه غذا بلعیده می‌شوند و اغلب آنها به طور دائم در لومن افراد سالم به عنوان کومنسال رشد می‌کنند. تخمین زده می‌شود که بیش از ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ گونه مختلف از باکتری‌ها که تقریباً 10^{14} سلول هستند، در روده پستانداران زندگی می‌کنند. این تعداد حدوداً برابر کل سلول‌های بدن انسان و یا حدود ۱۰ برابر تعداد سلول‌های هسته‌دار بدن انسان هستند (حدود ۹۰٪ سلول‌های انسان، گلبول‌های قرمز بدون هسته هستند). حدوداً ۶۰۰,۰۰۰ ژن در میکروبیوم رودهٔ انسان وجود دارد که ۳۰ برابر بیشتر از کل ژن‌های ژنوم انسان می‌باشد. این نسبت‌ها باعث شده است که برخی از میکروب‌شناسان به این نکته اشاره کنند که ما انسان‌ها در حقیقت بیشتر باکتری هستیم تا انسان! انسان‌ها به گونه‌ای تکامل یافته‌اند که به این کومنسال‌ها برای اعمال متعددی وابسته می‌باشند؛ از جمله شکسته‌شدن اجزای رژیم غذایی که سلول‌های خود بدن قادر به هضم آن نیستند. این کومنسال‌ها همچنین با میکروب‌های بالقوه بیماریزا در روده رقابت کرده و از عفونت‌های آسیب‌رسان جلوگیری می‌کنند. اگرچه ارگانیسم‌های کومنسال زمانی که خارج از سد مخاطی روده هستند مفید می‌باشند، ولی چنانچه از سد مخاطی عبور کرده و وارد جریان خون شوند یا از جدار روده عبور نمایند، مخصوصاً در افراد با ایمنی تضعیف شده، می‌توانند به صورت بالقوه آسیب‌رسان باشند. به علاوه، ارگانیسم‌های بیماریزای غیرکومنسال می‌توانند زمانی که همراه آب یا غذای آلوده بلعیده می‌شوند به بخشی از مخلوط متنوع ارگانیسم‌های تشکیل دهنده فلور روده تبدیل شوند. این ارگانیسم‌های بیماریزا، شامل باکتری‌ها، ویروس‌ها، تک‌یاخته‌ها و انگل‌های کرمی هستند که می‌توانند بیماری علامت‌داری ایجاد کنند، حتی اگر بخش کوچکی از میکروب‌های لومن روده را تشکیل دهند. برای حفظ سلامتی، سیستم ایمنی مخاطی باید قادر باشد این پاتوژن‌های با تعداد نادر را در حضور تعداد بیشماری از میکروب‌های غیربیماریزا شناسایی و حذف نماید. سوم اینکه، روده به طور مداوم در معرض مواد بیگانه غیرمیکروبی موجود در غذای بلعیده شده قرار می‌گیرد و به طور طبیعی پاسخ‌های ایمنی علیه این مواد بیگانه ایجاد نمی‌شود.

این چالش‌ها با تکامل مجموعه پیچیده‌ای از راهکارهای شناسایی ایمنی ذاتی و آداپتیو و مکانیسم‌های اجرایی، حل شده است. در هر حال ایمنی روده‌ای ما را در مقابل عفونت محافظت می‌کند در حالی که به میکروب‌های کومنسال اجازه ماندگاری می‌دهد. روده از سه طریق اصلی باعث جلوگیری از عفونت می‌شود.

۱. وجود لایه مخاطی ضخیم که بسیاری از ارگانیسم‌های داخل لومن را از اپی‌تلیوم روده دور نگه می‌دارد.
۲. پپتیدهای آنتی‌بیوتیک تولید شده به وسیله سلول‌های اپی‌تلیال روده که باعث کشتن پاتوژن‌ها در لومن و یا کاهش ورودشان به درون اپی‌تلیوم می‌شوند.
۳. IgA تولید شده به وسیلهٔ پلاسماسل‌های لامینا پروپریا به درون لومن انتقال داده می‌شود و پاتوژن‌ها را قبل از ورودشان از طریق اپی‌تلیوم، خنثی می‌کند.

سیستم ایمنی معدی- روده‌ای می‌بایست به طور دائم تعادل را بین دفاع علیه پاتوژن‌های روده‌ای و تحمل به کومنسال‌ها و آنتی‌ژن‌های غذایی حفظ کند. تنها بعضی از مکانیسم‌های مسئول در ایجاد این تعادل شناخته شده‌اند. متأسفانه عفونت‌های روده‌ای با واسطه ارگانیسم‌های پاتوژن، اغلب به وسیلهٔ ایمنی مخاطی کنترل نشده و سالانه علت میلیون‌ها مرگ و میر در سطح جهان به شمار می‌روند. بسیاری از ویژگی‌های سیستم ایمنی معدی- روده‌ای با دیگر بافت‌های مخاطی مشترک است و به این ویژگی‌های مشترک ایمنی مخاطی اشاره خواهیم کرد.

ایمنی ذاتی در سیستم معدی ـ روده‌ای

سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای پوشاننده روده کوچک و بزرگ بخش مهمی از سیستم ایمنی ذاتی معدی ـ روده‌ای را تشکیل می‌دهند که در پاسخ به پاتوژن‌ها و نمونه‌برداری از آنتی‌ژن برای انتقال به سیستم ایمنی آداپتیو روده مشارکت دارند. چند نوع مختلف از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای وجود دارند که همگی از یک پیش‌ساز مشترک در کریپت‌های غدد روده‌ای منشأ می‌گیرند. از میان این سلول‌ها، سلول‌های گابلت (Goblet) ترشح کننده موکوس، که در رأس ویلی‌های روده قرار گرفته‌اند، سلول‌های M نمونه‌بردار آنتی‌ژن، که در ساختارهای تخصصی گنبدی‌شکل بافت‌های لنفاوی یافت می‌شوند و سلول‌های پانت (paneth) ترشح کننده پپتیدهای ضد میکروبی موجود در قعر کریپت‌ها را می‌توان نام برد (شکل ۱-۱۴). تمامی این سلول‌ها به روش‌های مختلف با عملکرد سدی مخاط در ارتباط هستند (همان‌طور که در ادامه بحث می‌شود).

حفاظت ایمنی ذاتی در روده تا حدی به وسیلهٔ سدهای فیزیکی و شیمیایی ایجاد شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی و ترشحات مخاطی آنها به وجود می‌آید. سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای مجاور، توسط پروتئین‌های تشکیل دهنده اتصالات محکم (tight junction)، به یکدیگر متصل می‌شوند که این کار حرکت میکروب‌ها را از بین این سلول‌ها به داخل لامینا پروپریا متوقف می‌کند. به علاوه سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی مواد ضدمیکروبی نظیر دیفنسین‌ها را تولید می‌کنند (فصل ۴ را ببینید). سلول‌های مختلف موجود در مخاط شامل سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILC) قادر به ایجاد پاسخ‌های التهابی و ضد ویروسی هستند. همانطور که در فصل ۴ بحث شد بسیاری از این پاسخ‌ها به وسیله اتصال پذیرنده‌های شناسایی‌کننده الگوها با لیگاندهای میکروبی ایجاد می‌شوند.

چندین پروتئین شدیداً گلیکوزیله مختلف به نام موسین‌ها که از سلول‌های گابلت ترشح می‌شوند، یک سد فیزیکی چسبناک ایجاد کرده و از تماس میکروب‌ها با پوشش اپی‌تلیال دستگاه معدی ـ روده‌ای جلوگیری می‌کنند. موسین‌ها حاوی انواع مختلف الیگوسا کاریدهای (O-linked) بوده و گلیکوپروتئین‌های سطح سلولی و ترشح شده را شامل می‌شوند. بیشتر موکوس روده شامل MUC2 است که یک ژل هیدراته با ضخامت ۳۰۰ تا ۷۰۰ میکرومتر را تشکیل می‌دهد. در رودهٔ کوچک موکوس یک تک‌لایه را تشکیل می‌دهد و اغلب باکتری‌ها در بخش خارجی موکوس یافت می‌شوند. بنابراین باکتری‌ها بندرت تماس مستقیم با سلول‌های اپی‌تلیال رودهٔ کوچک دارند، بجز در نوک ویلی‌ها که به سمت بالای (خارج) لایه موکوس گسترش یافته‌اند. بالعکس، موکوس کولون دو لایه دارد. یک لایه بیرونی با تراکم کمتر که به طور طبیعی توسط باکتری‌ها کلونیزه می‌شود و لایه متراکم‌تر داخلی که به اپی‌تلیوم متصل است و عاری از باکتری می‌باشد. این لایه‌های مخاطی به صورت یک ماتریکس برای عرضه مواد ضدمیکروبی ترشح شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال عمل می‌کند. برخی از موسین‌ها به صورت تله‌های مولکولی عمل می‌کنند که می‌توانند از سلول‌های اپی‌تلیال ریزش کرده و به پروتئین‌های چسبانی که باکتری‌های بیماریزا از آنها برای اتصال به غشای سلول میزبان استفاده می‌کنند، متصل شوند. علاوه بر موکوس ترشح شده، سطح رأسی سلول‌های اپی‌تلیال معدی ـ روده‌ای با پروتئین‌های موسینی متصل به غشاء پوشیده شده است که با گلیکولیپیدهای مختلف ترکیب می‌شوند تا گلیکوکالیکس را تشکیل دهند. این یک لایه ماکرومولکولی متراکم است که در نواحی مختلف روده ضخامتی بین ۳۰ تا ۵۰۰ نانومتر دارد. گلیکوکالیکس، همانند موکوس ترشح شده به عنوان یک سد فیزیکی برای ممانعت از تماس میکروبی عمل می‌کند.

سد موکوسی روده در پاسخ به سیگنال‌های مختلف محیطی و ایمنی دستخوش تغییر و تبدیل (turnover) و

تغییرات شیمیایی می‌شود که امکان افزایش سریع عملکرد سد مخاطی را فراهم می‌کند. موسین‌ها به طور دائم توسط سلول‌های گابلت در اپی‌تلیوم دستگاه معدی ـ روده‌ای و غدد زیرمخاطی تولید می‌شوند و هر ۶ تا ۱۲ ساعت توسط مولکول‌های تازه سنتز شده جایگزین می‌شوند. روزانه چندین لیتر موکوس در روده بالغین ترشح می‌شود. چندین محرک ایمنی و محیطی مختلف می‌توانند باعث تولید بیش از حد موسین شوند. این محرک‌ها شامل سایتوکاین‌ها (IL-1، IL-4، IL-6، IL-9، IL-13، فاکتور نکروزدهندهٔ تومور (TNF) و اینترفرون‌های نوع I)، محصولات نوتروفیلی (مانند الاستاز) و پروتئین‌های چسبان میکروبی هستند. این محرک‌ها نه تنها بروز ژن موسین را افزایش می‌دهند بلکه گلیکوزیلاسیون موسین‌ها را نیز به دلیل تغییرات القاء شده در بروز آنزیم‌های گلیکوزیل ترانسفراز تغییر می‌دهند. به نظر می‌رسد تغییرات ایجاد شده در کمیت و گلیکوزیلاسیون موسین‌ها عملکرد سدی علیه پاتوژن‌ها را افزایش می‌دهد.

دیفنسین‌های تولید شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال روده حفاظت ایمنی ذاتی علیه باکتری‌های لومن روده را فراهم می‌نماید. دیفنسین‌ها پپتیدهایی هستند که توسط انواع مختلفی از سلول‌ها در بدن تولید شده و با واردشدن به غشای میکروب‌ها و از بین بردن یکپارچگی غشای فسفولیپیدی خارجی آنها، اثرات سمی کشنده خود را اعمال می‌کنند (فصل ۴ را ببینید). در رودهٔ کوچک، دیفنسین‌های اصلی، αـ دیفنسین‌ها، شامل دیفنسین ۵ انسانی (HD5) و HD6 هستند که به صورت مداوم توسط سلول‌های پانت موجود در قاعده کریپت‌های بین میکروویلی‌ها به صورت پروتئین پیش‌ساز غیرفعال تولید می‌شود. پپتیدهای فعال HD5 و HD6 نیز با تجزیه پروتئولیتیکی ناشی از تریپسین، که توسط سلول‌های پانت تولید می‌شود، ایجاد می‌گردند. در کولون، بتا ـ دیفنسین‌ها توسط سلول‌های اپی‌تلیال جاذب در کریپت‌های روده‌ای، برخی به صورت مداوم و برخی دیگر در پاسخ به IL-1 یا باکتری‌های مهاجم تولید می‌شوند. علاوه بر این، گرانول‌های نوتروفیل‌ها غنی از αـ دیفنسین‌ها هستند که احتمالاً با اعمال ضدمیکروبی آنها در عفونت‌های دیواره روده در ارتباط است.

سلول‌های پانت و دیگر سلول‌های اپی‌تلیال روده همچنین لکتین‌های نوع C به نام regenerating islet-derived proteins (REGIII) را ترشح می‌کنند که مانع کلونیزه شدن باکتری‌ها در سطح اپی‌تلیال می‌شوند. REGIIIγ در موش و مشابه انسانی آن (REGIIIα) به پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم مثبت متصل می‌شوند و اثرات باکتریسیدال دارند.

پذیرنده‌های شبه Toll (TLRs) و پذیرنده‌های شبه NOD (NLRs) به وسیله سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای بارز شده، پاسخ‌های ایمنی به پاتوژن‌های مهاجم را افزایش داده ولی پاسخ‌های التهابی به باکتری‌های کومنسال را محدود می‌کنند. همان‌طور که در فصل ۴ بحث شد TLR ها و NLR ها پذیرنده‌های سلولی هستند که الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) ایجاد شده توسط میکروب‌ها را شناسایی و سیگنال‌های سلولی برای ارتقای پاسخ‌های ضدویروسی و التهابی ایجاد می‌کنند. بیشتر باکتری‌های لومن روده تا زمانی که خارج از سد اپی‌تلیال باشند غیربیماریزا هستند با این که آنها ممکن است آرایش مشابهی از PAMP های بارز شده توسط باکتری‌های بیماریزا مانند لیپوپلی‌ساکارید، پپتیدوگلیکان‌ها، CpG DNA و فلاژلین را بیان کنند. سلول‌های اپی‌تلیال روده طیف وسیعی از TLR ها شامل TLR2,4,5,6,7,9 را همراه با پذیرنده‌های مختلف بارز شده در نواحی مختلف روده بروز می‌دهند. اتصال برخی از TLR ها باعث فسفوریلاسیون و سازمان‌یابی مجدد پروتئین‌های با اتصال محکم و در نتیجه افزایش استحکام اتصالات بین سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود. همچنین سیگنال‌دهی TLR، تحرک و تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال روده را افزایش می‌دهد. سیگنال‌دهی TLR ترشح دیفنسین‌ها، لکتین‌های REGIII و IgA را تحریک می‌کند که همهٔ آنها از تجاوز باکتری‌ها به سد دفاعی جلوگیری خواهند کرد.

به دلیل اینکه پاسخ‌های التهابی که سلول‌های اپی‌تلیال روده را درگیر می‌کنند، می‌توانند عملکرد سدی را مختل نمایند و منجر به تهاجم باکتریایی و التهاب پاتولوژیک شوند، تعجب‌آور نخواهد بود اگر مکانیسم‌های کنترل کننده دقیق برای محدودکردن پاسخ‌های ایمنی ذاتی تکامل یافته باشد. به نظر می‌رسد که پاسخ‌های TLR در روده به وسیلهٔ میزان بروز آنها یا توسط بروز دسته‌بندی شده آنها در برخی مناطق خاص تنظیم گردد. چندین TLR، از جمله TLR5 که

فلاژلین‌های باکتریایی و TLR4 که اندوتوکسین باکتریایی را شناسایی می‌کنند، عمدتاً بر روی سطح بازولترال (قاعده‌ای جانبی) سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای بارز می‌شوند و در آنجا در دسترس باکتری‌هایی که از طریق سد تهاجم یافته‌اند، و نه باکتری‌های کومنسال موجود در لومن، قرار خواهند گرفت. به طور مشابه پذیرنده‌های خانواده NLR برای فلاژلین‌ها (به عنوان مثال NAIP) در سیتوزول سلول‌های اپی‌تلیال روده بارز می‌شوند و پاسخ‌های التهابی را فقط زمانی که باکتری‌های بیماریزا یا محصولات آنها به داخل سیتوزول راه یابند، فعال می‌کنند. همچنین شواهدی وجود دارد که تنظیم‌کنندگان سیگنال‌دهی TLR درون سلول‌های اپی‌تلیال روده آستانهٔ بالاتری، برای فعال نمودن پاسخ‌های التهابی، در مقایسه با سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های دندریتیک سایر بافت‌ها دارند.

در افراد سالم، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک در لامینا پروپریای روده، التهاب را مهار کرده و هموستاز را برقرار می‌کنند. برخی ماکروفاژهای روده یک فنوتیپ منحصر به فرد دارند که آنها را قادر می‌سازد تا میکروب‌ها را فاگوسیت نموده و آنها را نابود کنند، اما همزمان سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین ۱۰ ترشح کنند. ظاهراً این فنوتیپ توسط فاکتور تغییردهنده رشد بتا (TGF-β) در محیط مخاطی موضعی القاء می‌شود. بروز TLR4 روی ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک در لامینا پروپریا کمتر از سایر بافت‌ها است و بروز ژن التهابی در این سلول‌ها اغلب توسط محصولات میکروبی مهار می‌شود. این موضوع احتمالاً یک مکانیسم تکامل یافته به منظور جلوگیری از التهاب آسیب‌رسان در پاسخ به باکتری‌های کومنسال و محصولات باکتریایی می‌باشد که ممکن است از سد اپی‌تلیال عبور کنند.

ILCها در مخاط روده در دفاع ایمنی علیه باکتری‌ها و انگل‌ها، افزایش عملکرد سد اپی‌تلیال و مهار پاسخ‌ها به باکتری‌های کومنسال نقش دارند. ILCها، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T (TCRs) را بیان نمی‌کنند، اما در عوض در پاسخ به سایتوکاین‌های موضعی پیام دهنده، سایتوکاین‌های اجرایی ترشح می‌کنند و زیرگروه‌هایی از ILCها وجود دارند که سایتوکاین‌های معمول زیر گروه‌های سلول T یاریگر را ترشح می‌کنند (فصل ۲ و ۴). برخی از سایتوکاین‌هایی که ILCها را فعال می‌کنند به عنوان آلارمین (alarmins) در نظر گرفته می‌شوند، چون از سلول‌های اپی‌تلیال در پاسخ به آسیب یا میکروب‌ها آزاد می‌شوند و هشداری برای سیستم ایمنی محسوب می‌گردند. اغلب ILC3ها در بدن در روده حضور دارند و در پاسخ به IL-1 (یک آلارمین) و IL-23، سایتوکاین‌های IL-17 و IL-22 ترشح می‌کنند. IL-17، پاسخ التهابی حاد را در مقابل میکروب‌ها تقویت می‌کند و IL-17 و IL-22 هر دو با تحریک تولید دیفنسین و افزایش عملکرد اتصالات محکم اپی‌تلیال، باعث افزایش عملکرد سد مخاطی روده می‌شوند. مطالعات در موش نشان می‌دهد که ILC2ها نقش مهمی در ایمنی ذاتی روده‌ای علیه کرم‌ها ایفا می‌کنند. ILC2ها در پاسخ به سایتوکاین آلارمین IL33، که از سلول‌های اپی‌تلیال آسیب دیده یا تحت استرس آزاد می‌گردد، و سایتوکاین IL25 مشتق از اپی‌تلیوم، IL-5 و IL-13 ترشح می‌کنند. IL-5، ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند که آنزیم‌هایی ترشح می‌کنند و باعث تخریب پوشش خارجی کرم‌ها می‌شوند. IL-13 با افزایش تولید موکوس در دفع کرم‌ها نقش دارد. یک نوع سلول اپی‌تلیال روده تخصص یافته که tuft نامیده می‌شود، به وسیلهٔ کرم‌ها و میکروب‌های دیگر فعال شده و میزان زیادی IL-25 ترشح می‌کند که باعث تحریک ترشح IL-13 از ILC2ها می‌شود که به نوبهٔ خود باعث تحریک تمایز سلول‌های گابلت ترشح کننده موکوس و سلول‌های tuft بیشتری از سلول‌های بنیادی واقع در کریپت‌های روده می‌شود.

عملکرد ILC در مخاط روده تا حدی توسط سیستم عصبی خودمختار (اتونوم) تنظیم می‌گردد. شواهد تجربی به دست آمده از مطالعات موشی نشان می‌دهند که ILCها در روده به وسیلهٔ نوروپپتیدهای تولید شده توسط نورون‌های روده‌ای در دیواره روده تحریک می‌شوند و به وسیلهٔ نوروترانسمیترهای تولید شده توسط نورون‌های سمپاتیک عصب دهنده روده مهار می‌شوند. اکثر شواهدی در مورد تنظیم نورونی ILCها بر روی ILC2ها تمرکز یافته‌اند. بسیاری از نورون‌های روده‌ای نوروپپتیدهایی شامل نورومدین U (neuromedin U) و پپتید عروقی- روده‌ای (vasointestinal peptide) تولید می‌کنند. تولید این ملکول‌ها پس از عفونت‌های کرمی روده‌ای افزایش می‌یابد.

هر دوی این پپتیدها می‌توانند قویاً و به سرعت ILC2ها را جهت ترشح IL-5 و IL-13 تحریک کنند و بنابراین منجر به افزایش ایمنی ضد کرم می‌شوند. متقابلاً، نوراپی‌نفرین تولید شده توسط نورون‌های سمپاتیک تولید IL-5 و IL-13 را از ILC2ها مهار کرده که این موضوع ممکن است در جهت تنظیم کاهشی پاسخ التهابی پس از حذف انگل کمک کند. سلول‌های گلیال روده‌ای که به طور نزدیکی با نورون‌های روده‌ای مرتبط می‌باشند، لیگاندهایی را برای یک پذیرنده انتقال سیگنال به نام RET که بر سطح ILC3های روده‌ای بارز می‌شود، ترشح می‌کنند. لیگاندهای RET مشتق از سلول‌های گلیال تولید IL-22 را از ILC3ها تحریک می‌کند که انسجام سد اپی‌تلیال روده‌ای را افزایش می‌دهد.

سلول‌های T نامتغیر مرتبط با مخاط (MAIT) برای متابولیت‌های ویتامین B تولید شده توسط باکتری و قارچ روده‌ای اختصاصی می‌باشند. اکثر سلول‌های MAIT انسانی در کبد حضور دارند، بنابراین در جایگاه پاسخ به میکروب‌های حمل شده از روده به وسیله گردش سیاهرگ باب حضور دارند. این سلول‌ها در فصل ۱۰ شرح داده شدند.

ایمنی آداپتیو در سیستم معدی ـ روده‌ای

سیستم ایمنی آداپتیو در سیستم معدی ـ روده‌ای ویژگی‌هایی دارد که از اعمال ایمنی آداپتیو در سایر اندام‌ها متمایز است.

- ***شکل اصلی ایمنی آداپتیو در روده ایمنی هومورال علیه میکروب‌های لومن روده است.*** این عملکرد به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های IgA دایمر که داخل لومن روده ترشح می‌شوند یا در مورد شیرخوارانی که با شیر مادر تغذیه می‌شوند، توسط IgA که به داخل کلستروم و شیر مادر ترشح شده و به وسیلهٔ شیرخوار بلعیده می‌شود، انجام می‌گردد. این آنتی‌بادی‌ها در لومن به کومنسال‌ها و پاتوژن‌ها متصل شده و از تهاجم آنها از طریق سد اپی‌تلیال مخاطی و کلونیزه‌شدن در بافت‌ها جلوگیری می‌کنند.
- ***علت برتری میزان IgA در ترشحات مخاطی، خصوصاً در روده این است که سلول‌های B فعال شده در گره‌های لنفی درناژکننده مخاط یا در بافت‌های لنفاوی مخاطی تمایل دارند تحت کلاس سوئیچینگ به IgA قرار گیرند و سلول‌های B تولید کننده IgA نیز گرایش به لانه‌گزینی در روده دارند.*** مکانیسم‌های اساسی این دو ویژگی غیرمعمول سلول‌های B مخاطی را بعداً توضیح خواهیم داد.
- ***پاسخ‌های ایمنی محافظت کننده وابسته به سلول علیه میکروب‌ها در روده، با واسطهٔ سلول‌های T یاریگر میانجیگری می‌شوند.*** سلول‌های Th17، بیشترین زیرگروه سلول T مجری، در مخاط روده می‌باشند، اما سلول‌های Th1 و Th2 نیز حضور دارند.
- ***مکانیسم اصلی برای کنترل پاسخ‌های التهابی در روده، فعال‌شدن سلول‌های T تنظیمی (regulatory T cells, Tregs) است.*** در هیچ جای دیگر از بدن چنین تعهد گسترده‌ای از سوی سیستم ایمنی برای حفظ تولرانس نسبت به آنتی‌ژن‌های بیگانه از جمله آنتی‌ژن‌های غذایی و آنتی‌ژن‌های میکروبی کومنسال وجود ندارد. زیرگروه‌های Treg تولیدکننده IL-10 به تعداد بیشتری در بافت‌های لنفاوی مرتبط با مخاط (MALT) نسبت به سایر اندام‌های لنفاوی وجود دارند.

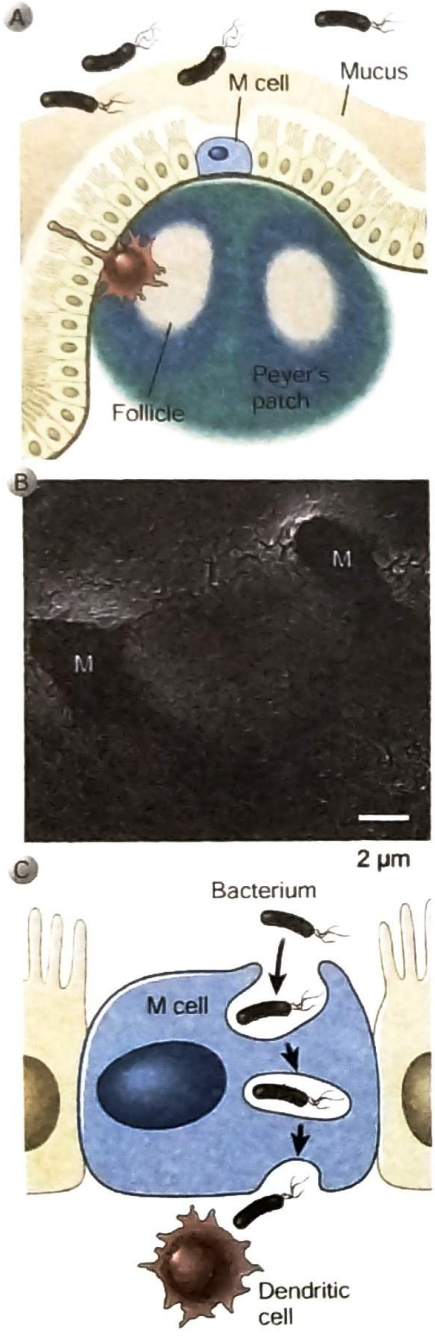
ما اکنون ویژگی‌های خاص ایمنی آداپتیو را در سیستم معدی ـ روده‌ای که شامل سازماندهی آناتومیک، نمونه‌برداری آنتی‌ژنی، لانه‌گزینی و تمایز لنفوسیتی و انتقال آنتی‌بادی به داخل لومن روده است، شرح خواهیم داد.

آناتومی عملکردی سیستم ایمنی آداپتیو در سیستم معدی ـ روده‌ای

پاسخ‌های ایمنی آداپتیو روده در مجموعه‌های سازمان یافته مجزایی متشکل از لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، که ارتباط نزدیکی با سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی پوشاننده روده دارند و نیز در گره‌های لنفی مزانتریک، آغاز می‌شوند (شکل ۱-۱۴ را ببینید). لنفوسیت‌های بکر در این نواحی با آنتی‌ژن برخورد کرده و به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند. این بافت‌های لنفی مرتبط با روده که مجاور اپیتلیوم مخاطی هستند اغلب به نام GALT نامیده می‌شوند که نوع معدی ـ روده‌ای MALT است. البته این لغات اغلب به جای هم استفاده می‌شوند. مشخص‌ترین ساختارهای GALT، **پلاک‌های پیر** (Peyer's patches)

هستند که عمدتاً در زیر اپی‌تلیال در ایلئوم دیستال یافت می‌شوند، البته بسیاری از فولیکول‌های لنفاوی یا به صورت مجزا یا در تجمعات کوچک در لامینا پروپریای آپاندیس و کولون یافت می‌شوند. پلاک‌های پیر حاوی فولیکول‌های لنفاوی با مراکز زایگر دارای لنفوسیت‌های B، سلول‌های T یاریگر فولیکولار، سلول‌های دندریتیک فولیکولار و ماکروفاژها هستند. مراکز زایگر در فولیکول‌ها توسط سلول‌های B فولیکولار بکر که IgD و IgM را بیان می‌کنند، احاطه شده‌اند. ناحیه‌ای که گنبد (dome) نامیده می‌شود، در بین فولیکول‌ها و اپی‌تلیوم پوشاننده قرار گرفته و حاوی لنفوسیت‌های B و T، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهاست. بین فولیکول‌ها، نواحی پارافولیکولار غنی از سلول T وجود دارد که مشابه گره‌های لنفی هستند اما به طور کلی نسبت سلول‌های B به T در GALT حدود ۵ برابر بیشتر از گره‌های لنفی است. در مقایسه با گره‌های لنفی، ساختارهای GALT بدون کپسول هستند و آنتی‌ژن‌ها مستقل از عروق لنفاوی، به صورت مستقیم به این ساختارها تحویل می‌شوند. ایجاد ساختارهای لنفوئیدی تخصص یافته مانند پلاک‌های پیر و فولیکول‌های مجزا در لامینا پروپریای روده نیازمند سلول‌های القاگر بافت لنفاوی است که زیرگروهی از ILC3ها هستند که سایتوکاین لنفوتوکسین ـ β (LTβ) را تولید می‌کنند.

آنتی‌ژن می‌تواند از طریق سلول‌های تخصص یافته در اپی‌تلیوم روده به نام سلول‌های M از لومن روده به GALT منتقل شود (شکل ۲-۱۴). سلول‌های M در نواحی از اپی‌تلیوم روده به نام اپی‌تلیوم مرتبط با فولیکول (اپی‌تلیوم گنبدی) قرار گرفته و گنبدهای پلاک‌های پیر و سایر ساختارهای GALT را پوشانده‌اند. گرچه سلول‌های M و سلول‌های فراوان‌تر اپی‌تلیال با عملکرد جذبی احتمالاً از یک پیش‌ساز اپی‌تلیال مشترک منشأ گرفته‌اند، سلول‌های M با یک گلیکوکالیکس نازک، میکروویلی‌های نامنظم نسبتاً کوتاه (میکروفولد نامیده می‌شوند)، و روزنه‌های بزرگ در غشای آنها مشخص می‌شوند، همه این ویژگی‌ها برداشت آنتی‌ژن‌ها از لومن روده را افزایش می‌دهند. برخلاف اپی‌تلیوم با عملکرد جذبی، اپی‌تلیوم وابسته به فولیکول در جایی که سلول‌های M قرار دارند، کمبود سلول‌های گابلت ترشح کننده موکوس و سلول‌های پانت ترشح کننده دیفنسین و کاهش



شکل ۲-۱۴. سلول‌های M در رودهٔ کوچک. سلول‌های میکروفولد (M) سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای تخصص یافته‌ای هستند که در اپی‌تلیوم روده کوچک روی پلاک‌های پیر و فولیکول‌های لنفاوی لامینا پروپریا قرار دارند **(A)**. برخلاف سلول‌های اپی‌تلیال مجاور با حاشیه‌های میکروویلوس بلند و عملکردهای اولیه جذبی، سلول‌های M ویلوس‌های کوتاهتری دارند. در تصویر میکروسکوپ الکترونی، به نظر می‌رسد که سلول‌های M به صورت گودی‌هایی کنار سلول‌های اپی‌تلیال جذبی نمایش داده می‌شوند. **(B)** و در انتقال میکروب‌ها یا مولکول‌های دست‌نخورده از میان سد مخاطی به بافت‌های لنفی وابسته به روده نقش دارند، جایی که آنها به سلول‌های دندریتیک منتقل می‌شوند **(C)**.

توانایی انتقال IgA به درون لومن دارد. این ویژگی‌های سلول‌های M ارتباط نزدیک آنها با آنتی‌ژن‌های میکروبی لومن را تسهیل می‌کند. عملکرد اصلی سلول‌های M، انتقال داخل سلولی مواد مختلف از لومن روده از عرض سد اپی‌تلیال به سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن زیرین است. سلول‌های M محتویات لومن روده را به طور مؤثری برداشت می‌کنند و این عمل را از طرق مختلفی از جمله فاگوسیتوز با روشی مشابه ماکروفاژها، واندوسیتوز وزیکولی یا پینوسیتوز فاز مایع انجام می‌دهند. سلول‌های M مولکول‌های سطحی متنوعی را بروز می‌دهند که به ساختارهای میکروبی باند شده و آنها را برداشت می‌کنند. یک مثال گلیکوپروتئین ۲ می‌باشد که به پیلی تیپ I باکتری‌های گرم منفی روده متصل شده و باعث برداشت و انتقال این باکتری‌ها به پلاک‌های پیر می‌شود. این مسیرها، برداشت کل باکتری‌ها، ویروس‌ها و محصولات میکروبی محلول را امکان‌پذیر می‌سازند. برخلاف ماکروفاژها یا سلول‌های دندریتیک، سلول‌های M به صورت گسترده در پردازش مواد برداشته شده دخالت نمی‌کنند، بلکه مولکول‌ها و ذرات را از طریق وزیکول‌های اندوسیتیک در عرض سیتوزول حرکت داده و به وسیله اگزوسیتوز در غشای قاعده‌ای جانبی، آنها را به سلول‌های دندریتیک یا سلول‌های B در نواحی گنبدی پلاک‌های پیر زیرین و فولیکول‌های لنفوئیدی لامینا پروپریا منتقل می‌کنند. گرچه سلول‌های M نقش مهمی در ایمنی حفاظتی علیه میکروب‌های لومن روده دارند، برخی از میکروب‌ها به‌گونه‌ای تکامل پیدا کرده‌اند که از سلول‌های M به عنوان راهی برای تهاجم از طریق سد مخاطی استفاده کنند. بهترین مثال در این رابطه، *سالمونلا تیفی موریوم* است که مشابه پاتوژن انسانی *سالمونلا تیفی* عامل تب تیفوئید می‌باشد. سلول‌های M، لکتین‌های اختصاصی بارز می‌کنند که به این باکتری‌ها اجازه می‌دهد به صورت اختصاصی متصل شده و به داخل فرو برده شوند. باکتری‌ها برای سلول‌های M توکسیک هستند و باعث تولید شکاف‌هایی در اپی‌تلیوم می‌شوند که تهاجم ارگانیسم‌های بیشتر را افزایش می‌دهد. لکتین‌های سلول M همچنین می‌توانند به وسیلهٔ ویروس‌های روده‌ای خاص در جهت شکستن سد اپی‌تلیال استفاده شوند.

گره‌های لنفی مزانتریک آنتی‌ژن‌های موجود در لنف را از روده کوچک و بزرگ جمع‌آوری کرده و محلی برای تمایز لنفوسیت‌های اجرایی و تنظیمی هستند که به لامینا پروپریا باز می‌گردند. ۱۰۰ تا ۱۵۰ عدد از این گره‌های لنفی در مزانتر وجود دارند. گره‌های لنفی مزانتریک برخی عملکردهای مشابه GALT از جمله تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA و تکامل سلول‌های T اجرایی و همچنین سلول‌های T تنظیمی را انجام می‌دهند. سلول‌هایی که در گره‌های لنفی مزانتریک در پاسخ به تهاجم پاتوژن‌ها یا باکتری‌های کومنسال به غشای روده تمایز می‌یابند اغلب در لامینا پروپریا لانه‌گزینی می‌کنند (بعداً بحث می‌شوند).

لوزه‌های زبانی و کامی ساختارهای لنفاوی بدون کپسول می‌باشند که به ترتیب در زیر مخاط اپی‌تلیال سنگفرشی مطبق در قاعدهٔ زبان و اروفارنکس قرار گرفته‌اند و جایگاه پاسخ ایمنی به میکروب‌های حفره دهان می‌باشند. این لوزه‌ها با لوزه‌های نازوفارنژیال (آدنوئید هم نامیده می‌شوند)، یک حلقه از بافت‌های لنفاوی به نام حلقه والدیر (Waldeyer) را تشکیل می‌دهند. بیشتر بافت لوزه‌ای از فولیکول‌های لنفی که معمولاً دارای مراکز زایگر مشخص هستند، تشکیل شده‌اند. لوزه‌های زبانی و کامی توسط لایه‌های متعدد سلول‌های اپی‌تلیال سنگفرشی، در مقایسه با لایه منفرد سلول استوانه‌ای اپی‌تلیال روده که لومن روده را از دیگر بافت‌های GALT جدا می‌کند، از حفرهٔ دهانی مملو از میکروب جدا می‌شوند. فرورفتگی‌های باریک و عمیق متعددی از اپی‌تلیوم سنگفرشی سطحی به نام کریپت وجود دارد که به داخل بافت فولیکولار لوزه‌ای نفوذ می‌کند. لوزه‌های زبانی و کامی به عفونت‌های مخاط اپی‌تلیال با بزرگ‌شدن قابل توجه و پاسخ‌های قوی آنتی‌بادی عمدتاً از نوع IgA واکنش نشان می‌دهند. به طور معمول، بزرگ‌شدن لوزه‌ها به علت عفونت با استرپتوکوک‌ها و ویروس اپشتین بار ایجاد می‌گردد که غالباً در کودکان اتفاق می‌افتد.

لنفوسیت‌های اجرایی که در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک به وجود می‌آیند، با ویژگی لانه‌گزینی روده‌ای که وابسته به پذیرنده‌های کموکاینی و اینتگرین‌های انتخابی است، مشخص می‌گردند و از گردش خون به سمت لامینا پروپریای روده بازگشت می‌کنند (شکل ۳-۱۴). اعمال سیستم ایمنی معدی ـ روده‌ای وابسته به تعداد زیادی از سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی و سلول‌های T

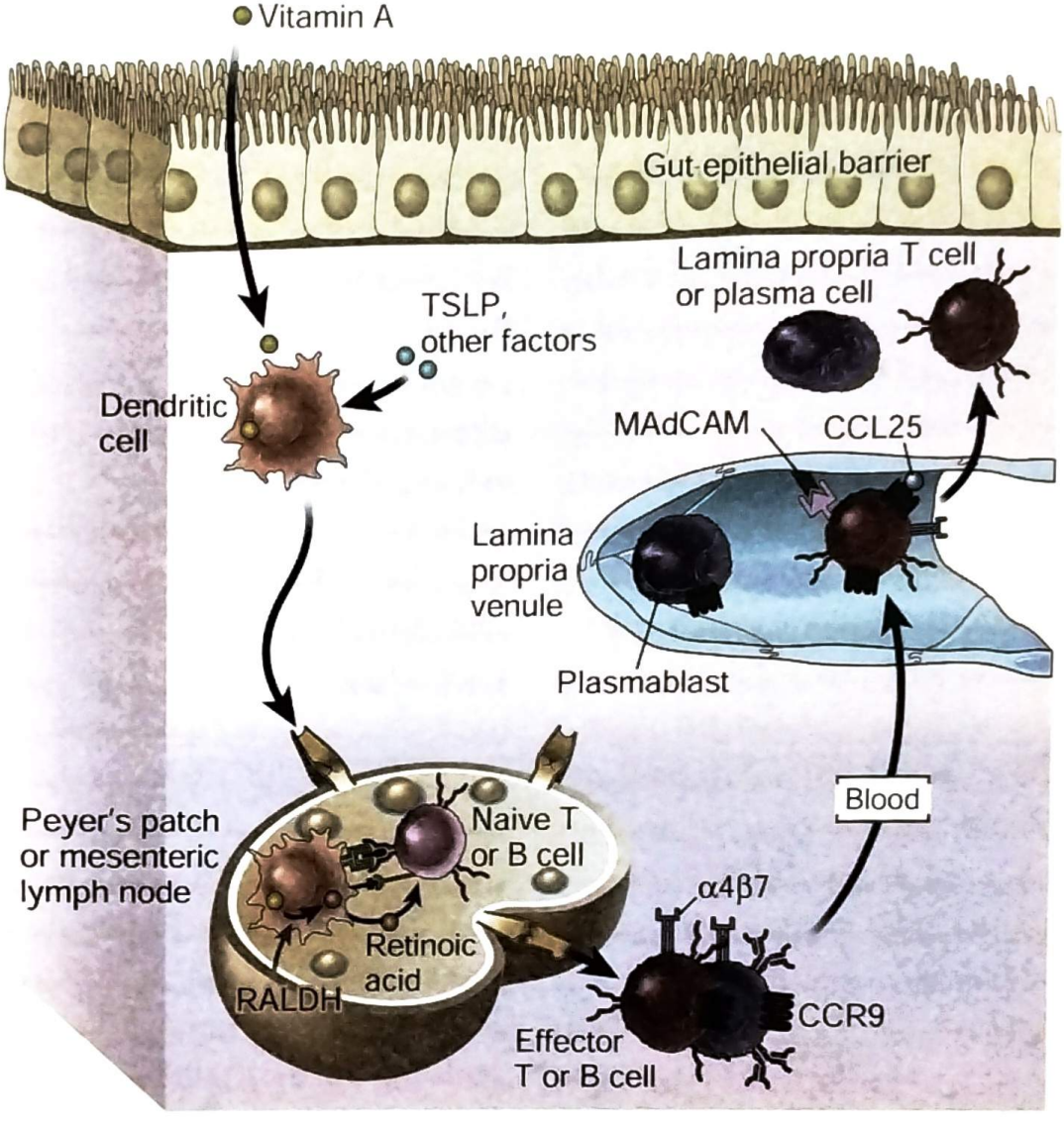
است که طی گردش مجدد به لامینا پروپریا بازگشته و به سرعت علیه پاتوژن‌ها پاسخ می‌دهند. هر دو سلول‌های B ترشح کننده IgA و سلول‌های T مجری، فنوتیپ لانه‌گزینی روده‌ای را کسب می‌کنند و این به دلیل تغییرات در مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی است که در طی فعال شدن لنفوسیت در GALT یا گره‌های لنفی درناژ کننده به دست آمده‌اند. اینتگرین اصلی روی لنفوسیت‌های B و T لانه‌گزینی کننده در روده $\alpha_4\beta_7$ است که به پروتئین MadCAM-1 بارز شده روی سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌ای پس مویرگی در لامینا پروپریای روده متصل می‌شود. لانه‌گزینی روده‌ای همچنین نیازمند پذیرندهٔ کموکاینی CCR9 روی لنفوسیت‌های B و T و لیگاند کموکاینی آن CCL25 است که توسط سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای تولید می‌شود. بروز همزمان MadCAM-1 روی اندوتلیوم و CCL25 در بافت، محدود به روده است. لانه‌گزینی سلول‌های تولیدکننده IgA در کولون نیز نیازمند بروز CCR10 و کموکاین CCL28 است اما این یک مسیر اختصاصی روده‌ای نیست زیرا CCL28 توسط سلول‌های اپی‌تلیال در سایر بافت‌های مخاطی مانند سیستم ادراری تناسلی و ریوی نیز بارز می‌شود. آنتی‌بادی‌های منوکلونال بلوک کننده اختصاصی زنجیرهٔ α_4 از $\alpha_4\beta_7$ برای درمان بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) مورد استفاده قرار گرفته‌اند، براساس اطلاعات به دست آمده که نشان می‌دهد، سلول‌های T مجری از این اینتگرین برای ورود به بافت روده استفاده می‌کنند.

فنوتیپ لانه‌گزینی روده‌ای سلول‌های B تولیدکننده IgA و سلول‌های T مجری ***توسط سلول‌های دندریتیک و از طریق عمل اسید رتینوئیک در طی فرآیند فعال‌شدن سلول‌های T شکل می‌گیرد*** (شکل ۳-۱۴ را ببینید). علاوه بر پیشبرد تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های T مجری و سلول‌های B بکر به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی IgA (که بعداً بحث خواهد شد)، سلول‌های دندریتیک GALT و گره‌های لنفی مزانتریک، نیز سیگنال‌هایی را فراهم می‌کنند که منجر به بروز اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ و CCR9 بر روی این سلول‌های مجری می‌شود. القای این مولکول‌های لانه‌گزینی وابسته به ترشح رتینوئیک اسید توسط سلول‌های دندریتیک می‌باشد. بافت لنفاوی روده در معرض تماس با ویتامین A رژیم غذایی است و سلول‌های دندریتیک موجود در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک، رتینالدئید دهیدروژناز (RALDH) ترشح می‌کنند که آنزیم مورد نیاز برای سنتز رتینوئیک اسید از ویتامین A است، در حالی که سلول‌های دندریتیک در سایر بافت‌ها این عملکرد را ندارند. به علاوه سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای، RALDH را نیز بارز می‌کنند و می‌توانند رتینوئیک اسید سنتز کنند. اینکه چگونه اسید رتینوئیک بروز مولکول‌های لانه‌گزینی روده را القاء می‌کند، شناخته نشده است. بر طبق این خصوصیات سیستم ایمنی روده‌ای، مشخص شده است که واکسیناسیون خوراکی باعث گسترش سلول‌های B تولیدکننده IgA لانه‌گزینی کننده در روده در مقایسه با ایمونیزاسیون داخل جلدی می‌شود.

لامینا پروپریا حاوی لنفوسیت‌های مجری، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها به طور پراکنده می‌باشد و محل انجام فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو معدی روده‌ای است. همانطور که قبلاً گفته شد لنفوسیت‌های مجری به وجود آمده در پلاک‌های پیر، سایر ساختارهای GALT و گره‌های لنفی مزانتریک، به داخل لامینا پروپریا باز می‌گردند. در این محل سلول‌های T می‌توانند به پاتوژن‌های مهاجم پاسخ دهند و سلول‌های B می‌توانند آنتی‌بادی‌هایی ترشح کنند که به داخل لومن منتقل شده و پاتوژن‌ها را قبل از تهاجم خنثی می‌کنند.

ایمنی هومورال در سیستم معدی روده‌ای

عملکرد اصلی ایمنی هومورال در سیستم معدی ـ روده‌ای خنثی کردن میکروب‌های لومن است و این عملکرد به طور عمده با واسطهٔ IgA تولید شده در لامینا پروپریا و انتقال آن از سراسر اپی‌تلیوم مخاطی به داخل لومن انجام می‌شود. مقادیر کمتر از IgG و IgM نیز به داخل لومن روده ترشح می‌شوند. در داخل لومن روده آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها و توکسین‌ها متصل شده و با جلوگیری از اتصال آنها به سلول‌های میزبان آنها را خنثی می‌کنند. این شکل از ایمنی هومورال، که گاهی ایمنی ترشحی نامیده می‌شود، به خصوص در پستانداران به شکل بارزی تکامل یافته است. مطالعات در موش نشان داده که پاسخ‌های IgA تنها علیه آنتی‌ژن‌های بارز شده روی درصد کمی از گونه‌های کومنسال در روده به‌وجود می‌آید. این گونه‌ها



شکل ۳-۱۴. خصوصیات لانه‌گزینی لنفوسیت‌های روده‌ای. خصوصیات لانه‌گزینی روده‌ای لنفوسیت‌های مجری در بافت‌های لنفاوی مشخص می‌شود، جایی که آنها از پیش‌سازهای بکر تمایز می‌یابند. سلول‌های دندریتیک در بافت‌های لنفاوی وابسته به روده (GALT) مانند پلاک‌های پیر و گره‌های لنفی مزانتریک به وسیلهٔ سایتوکاین‌هایی مانند لنفوپوئتین استرومایی تیموس (TSLP) و سایر فاکتورها القاء می‌شوند تا رتینالدهید دهیدروژناز (RALDH) را بروز دهند که ویتامین A خوراکی را به رتینوئیک اسید تبدیل می‌کند. زمانی که سلول‌های T یا B بکر توسط آنتی‌ژن در GALT فعال می‌شوند در تماس با رتینوئیک اسید تولید شده توسط سلول‌های دندریتیک قرار گرفته و این پدیده بروز پذیرنده کموکاینی CCR9 و اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ روی پلاسمابلاست‌ها و سلول‌های T مجری که از لنفوسیت‌های بکر تولید می‌شوند را القاء می‌کند. لنفوسیت‌های مجری وارد جریان خون شده و مجدداً به لامینا پروپریای روده باز می‌گردند زیرا کموکاین CCL25 (لیگاند CCR9) و مولکول چسبان MAdCAM (mucosal addressin cell adhesion molecule 1) (لیگاند $\alpha_4\beta_7$) روی سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌ای لامینا پروپریا وجود دارند.

تا حد زیادی باکتری‌های موجود در روده کوچک هستند و نه در کولون. علاوه بر این اتصال اختصاصی میکروب‌ها، گلیکان‌های جزء ترشحی IgA (بعداً بحث خواهد شد)، توانایی اتصال به باکتری‌ها و کاهش تحرک آنها را دارند، در نتیجه از ورودشان به سد اپی‌تلیال جلوگیری می‌شود. بیماران مبتلا به نقص انتخابی IgA اغلب عفونت‌های معدی-روده‌ای و تنفسی را نشان می‌دهند (فصل ۲۱ را ببینید). IgA فراتر از نقشی که در ایمنی حفاظتی دارد، می‌تواند

کلونیزه‌شدن کومنسال‌های «مفید» مخصوصاً گونه‌های باکتریوئید را نیز در رودهٔ کوچک تسهیل کند. یک مکانیسم که از طریق آن IgA ترشحی ممکن است بقای گونه‌های باکتریایی خاصی را افزایش دهد این است که گلیکان‌های روی نواحی Fc و قطعه ترشحی به عنوان منابع کربن برای میکروب‌ها عمل می‌کنند. پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های بلعیده شده به صورت تیپیک و غالب توسط IgA انجام می‌شود و ایمنی ترشحی مکانیسم حفاظتی القاء شده به وسیلهٔ واکسن‌های خوراکی مانند واکسن فلج اطفال می‌باشد.

مقدار IgA تولید شده بیش از سایر ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی است. تخمین زده می‌شود که یک فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی حدود ۲ گرم IgA در هر روز ترشح می‌کند که ۶۰ تا ۷۰٪ کل آنتی‌بادی‌های تولید شده را تشکیل می‌دهد. این میزان فراوان IgA به دلیل تعداد زیاد پلاسماسل‌های تولیدکننده IgA در GALT است که برخی تخمین می‌زنند که ۸۰ درصد کل پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی در بدن را تشکیل می‌دهند (شکل ۴-۱۴). به دلیل این که سنتز IgA عمدتاً در بافت لنفاوی مخاطی رخ می‌دهد و بیشتر IgA تولید شده به طور موضعی به داخل لومن مخاطی منتقل می‌شود، این ایزوتایپ کمتر از $\frac{۱}{۴}$ آنتی‌بادی‌ها را در پلاسما تشکیل داده و در مقایسه با IgG بخش کوچکی از ایمنی هومورال سیستمیک را تشکیل می‌دهد.

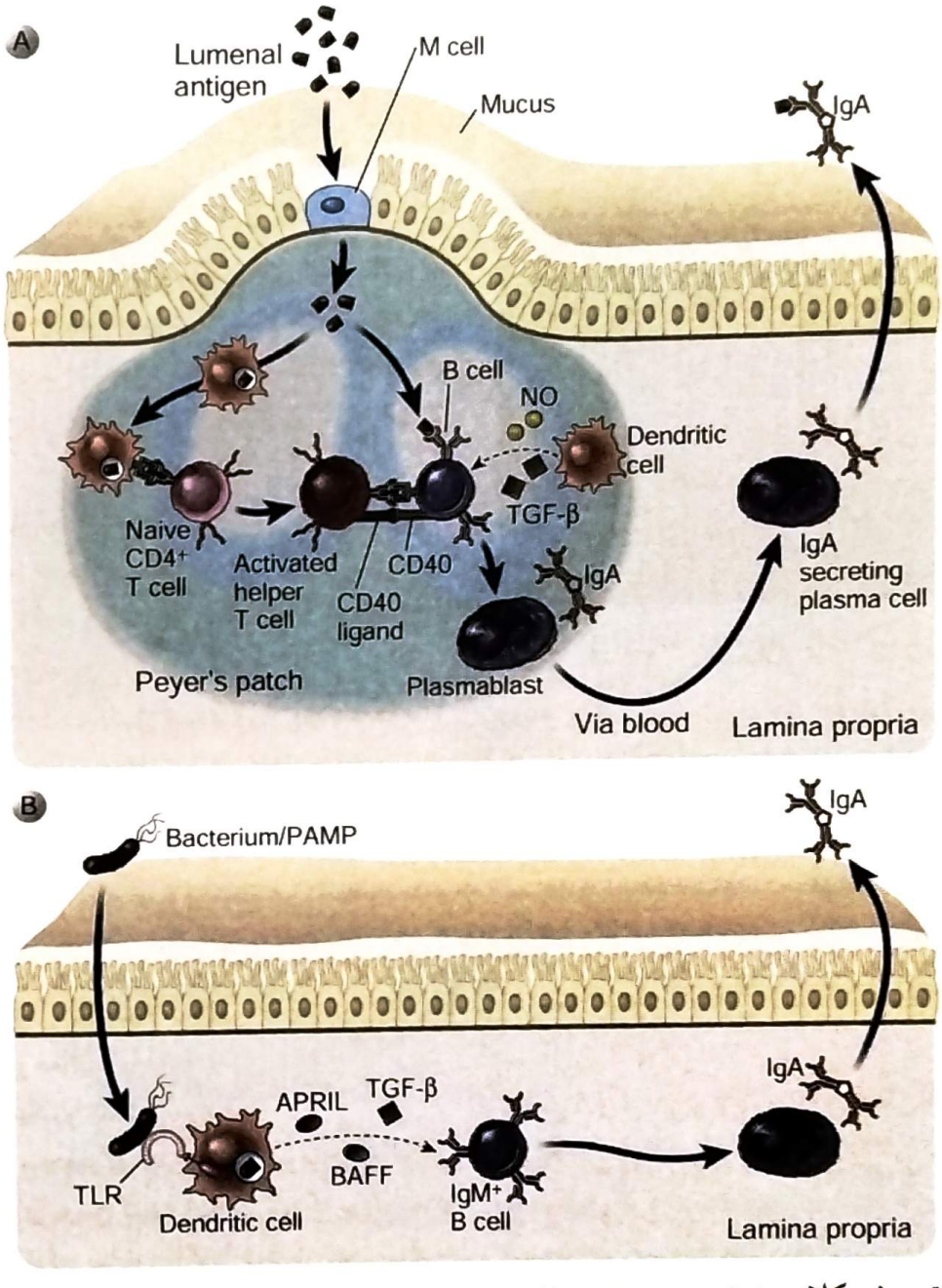
چند ویژگی منحصر به فرد محیط روده، منجر به تکامل انتخابی سلول‌های ترشح کننده IgA می‌شود که می‌توانند در سیستم معدی روده‌ای بمانند یا اگر وارد جریان خون شوند به لامینا پروپریای روده باز می‌گردند. نتیجه این است که سلول‌های ترشح‌کننده IgA به طور مؤثری مجاور اپی‌تلیومی تجمع می‌یابند که IgA ترشحی را برداشت نموده و آن را به درون لومن انتقال می‌دهد.

فراوانی پلاسماسل‌های روده‌ای که IgA تولید می‌کنند تا حدی به دلیل القای انتخابی تعویض ایزوتیپ به IgA در سلول‌های B موجود در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک می‌باشد. تعویض کلاس IgA در روده می‌تواند با مکانیسم‌های وابسته یا مستقل از سلول T انجام شود (شکل ۵-۱۴). مطالعات بر روی موش‌ها نشان می‌دهند که بیشتر IgA ترشح شده داخل لومن روده با مکانیسم‌های



شکل ۴-۱۴. پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA در روده. فراوانی پلاسماسل‌های تولیدکننده IgA (سبز) در مخاط کولون در مقایسه با سلول‌های ترشح‌کننده IgG (قرمز) به وسیلهٔ رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس نشان داده شده است. IgA ترانسیتوز شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال کریپت در سیتوپلاسم آنها قابل مشاهده است (رنگ سبز فلورسانس).

مستقل از T تولید شده است. دو مرحله ضروری در تعویض کلاس IgA در هر دو نوع وابسته و مستقل از سلول T، شامل نسخه‌برداری لوکوس ژنومی IgA القا شده به واسطه سایتوکاین که باعث دسترسی به آنزیم‌های مورد نیاز جهت نوترکیبی سوئیچ می‌گردد، و بروز القا شده AID (activation-induced deaminase)، آنزیمی که نوترکیبی سوئیچ را میانجی‌گری می‌کند (فصل ۱۲ را ببینید). TGF-β سایتوکاین اصلی مورد نیاز برای تغییر ایزوتایپ IgA هم در نوع وابسته و هم مستقل از سلول T در روده و سایر بافت‌های مخاطی است. TGF-β در روده توسط سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های دندریتیک GALT تولید می‌شود. به علاوه، سلول‌های دندریتیک GALT اینتگرین $\alpha\beta_8$ را بارز می‌کنند که برای فعال شدن TGF-β ضروری است. در تعویض کلاس IgA وابسته به سلول T، AID در سلول‌های B از طریق سیگنالینگ CD40 القا می‌گردد. این سیگنالینگ با اتصال لیگاند CD40 روی سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh) به



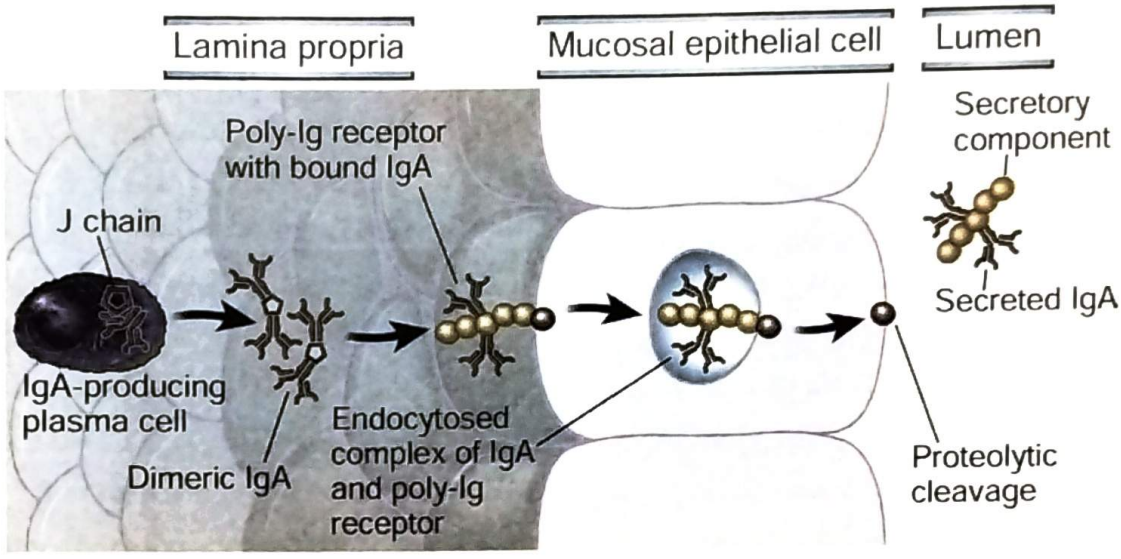
شکل ۵-۱۴. تعویض کلاس IgA در روده. تعویض کلاس IgA در روده به وسیلهٔ هر دو مکانیسم وابسته و مستقل از T رخ می‌دهد. **A.** در تعویض کلاس IgA وابسته به سلول T، سلول‌های دندریتیک قرار گرفته در گنبد زیر اپی‌تلیال پلاک‌های پیر آنتی‌ژن‌های باکتریایی منتقل شده توسط سلول‌های میکروفولد (M) را به دام انداخته و به ناحیهٔ بین فولیکول مهاجرت می‌کنند، جایی که آنها آنتی‌ژن را به سلول‌های $CD4^+$ T بکر عرضه می‌کنند. سلول‌های T فعال شده به سلول‌های T یاریگر با فنوتیپ T یاریگر فولیکولار متمایز شده و در تعامل متقابل با سلول‌های IgM^+ B عرضه کننده آنتی‌ژن که آنتی‌ژن‌های باکتری را برداشت و پردازش کرده‌اند درگیر می‌شوند. تغییرکلاس سلول B به IgA از طریق CD40L سلول T متصل شده به CD40 سلول B همراه با عملکرد TGF-β رخ می‌دهد. این مسیر وابسته به سلول T باعث تولید آنتی‌بادی IgA با میل پیوندی بالا می‌شود. **B.** تعویض کلاس IgA مستقل از T شامل فعال‌شدن سلول‌های IgM^+ B از جمله سلول‌های B-1 توسط سلول‌های دندریتیک است. سلول‌های دندریتیک فعال شده توسط لیگاند TLR، سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که تعویض کلاس IgA را القا می‌کنند، این سایتوکاین‌ها شامل BAFF، APRIL و TGF-β هستند. این مسیر مستقل از سلول T باعث ایجاد آنتی‌بادی‌های IgA با میل پیوندی نسبتاً کم علیه باکتری‌های روده می‌شود. مکانیسم‌های مولکولی تعویض کلاس در فصل ۱۲ شرح داده شده‌اند.

APRIL: A proliferation-inducing ligand; BAFF: B cell-activating factor; PAMP: pathogen-associated molecular pattern.

CD40 روی سلول‌های B که آنتی‌ژن را به سلول‌های Tfh عرضه می‌کنند، فعال می‌شود (شکل ۵A-۱۴ را ببینید). در تعویض کلاس IgA مستقل از سلول T، بروز AID در سلول‌های B توسط فرم‌های غشایی و ترشحی سایتوکاین‌های APRIL (یک لیگاند القاکننده تکثیر [proliferation-inducing ligand]) و BAFF (فاکتور فعال‌کننده سلول B [B cell-activating factor]) القا می‌شود که از لحاظ ساختاری به CD40L مرتبط بوده و به پذیرنده مرتبط با CD40 بر روی سلول‌های B به نام TACI (transmembrane activator and calcium-modulating cyclohilin-ligand interactor) متصل می‌شوند. APRIL و BAFF توسط سلول‌های دندریتیک GALT تولید می‌شوند، و سلول‌های اپی‌تلیال روده APRIL را در پاسخ به لیگاندهای TLR ایجاد شده توسط باکتری‌های کومنسال تولید می‌کنند. همچنین سلول‌های اپی‌تلیال روده لنفوپوئتین استرومایی تیموسی [thymic stromal lymphopoietin] (TSLP) را در پاسخ به سیگنال‌های TLR تولید می‌کنند و TSLP تولید بیشتر APRIL را به وسیلهٔ سلول‌های دندریتیک GALT تحریک می‌کند. همچنین لیگاندهای TLR ساخته شده توسط باکتری‌های کومنسال روده، بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتاز القایی را در سلول‌های دندریتیک افزایش می‌دهد که منجر به تولید نیتریک اکساید می‌گردد. تصور می‌شود نیتریک اکساید تعویض کلاس IgA وابسته و مستقل از سلول T را از طریق افزایش بروز APRIL و پذیرنده‌های TGF-β افزایش می‌دهد. تولید IgA توسط سلول‌های B روده‌ای تا حدی وابسته به متابولیت ویتامین A یعنی آل ـ *ترانس* رتینوئیک اسید است که به وسیلهٔ سلول‌های اپی‌تلیال روده و سلول‌های دندریتیک GALT تولید می‌شود، گرچه مکانیسمی که توسط آن اسید رتینوئیک تولید IgA را افزایش می‌دهد، شناخته نشده است. همچنین اسید رتینوئیک در لانه‌گزینی سلول‌های B در روده، همانطور که قبلاً گفته شد، اهمیت دارد. در مقایسه با بافت‌های لنفاوی غیرمخاطی مانند طحال و گره‌های لنفی درناژکننده پوست مقدار بیشتری TGF-β و رتینوئیک اسید در داخل GALT و گره‌های لنفی مزانتریک وجود دارد که تا حد زیادی مسئول تمایل سلول‌های B داخل GALT برای تعویض کلاس جهت تولید IgA می‌باشد.

تولید IgA در سیستم معدی روده‌ای از طریق لانه‌گزینی انتخابی سلول‌های تولیدکننده IgA در روده، افزایش می‌یابد این سلول‌ها در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک تولید می‌شوند (شکل ۳-۱۴ را ببینید). برخی از IgA هایی که از اپی‌تلیوم روده‌ای عبور کرده‌اند ممکن است توسط پلاسماسل‌هایی که تمایز یافته‌اند و در داخل فولیکول‌های GALT زیرین باقی مانده‌اند، تولید شده باشند. به هر حال پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA به صورت گسترده‌ای در لامینا پروپریای سیستم معدی ـ روده‌ای پخش می‌باشند نه فقط در فولیکول‌های لنفاوی. همانطور که قبلاً بحث شد، سلول‌های B فعال شده متحمل ایزوتیپ سوئیچینگ گشته و به سلول‌های تولیدکننده IgA در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک تغییر می‌یابند و ممکن است به گردش خون سیستمیک وارد شده و سپس به صورت انتخابی به لامینا پروپریای روده بازگشت نمایند و به عنوان پلاسماسل در آنجا مستقر شوند.

IgA ترشح شده، از طریق سلول‌های اپی‌تلیال و توسط پذیرنده Fc که پذیرنده پلی‌Ig نامیده می‌شود، به داخل لومن روده منتقل می‌شود (شکل ۶-۱۴). IgA ترشح شده توسط پلاسماسل‌های لامینا پروپریا به صورت دایمر است و این IgAها به وسیلهٔ زنجیرهٔ J تولید شده به صورت همزمان به یکدیگر متصل می‌مانند، زنجیره J به صورت کووالان توسط باندهای دی‌سولفید به نواحی Fc زنجیره‌های سنگین α دو مولکول IgA متصل شده است. پلاسماسل‌های مخاطی زنجیره J بیشتری را نسبت به پلاسماسل‌های بافت‌های غیرمخاطی تولید می‌کنند. در حالی که IgA سرم معمولاً به صورت منومر و بدون زنجیرهٔ J می‌باشد. IgA دایمر باید از لامینا پروپریا از عرض اپی‌تلیوم به داخل لومن منتقل شود. این عملکرد توسط پذیرنده پلی Ig که یک گلیکوپروتئین غشایی اینتگرال با ۵ دومین ایمونوگلبولینی خارج سلولی است، میانجی‌گری می‌شود. IgM تولید شده توسط پلاسماسل‌های لامینا پروپریا، یک پلی‌مر است (پنتامر) که به صورت کووالان با زنجیره J همراه می‌شوند و نیز پذیرنده پلی Ig، IgM را به داخل ترشحات روده‌ای منتقل می‌کند. به این دلیل است که به این پذیرنده، پذیرنده پلی Ig گفته می‌شود. این پذیرنده توسط سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی ساخته می‌شود و در سطوح قاعده‌ای و جانبی آن بارز



شکل ۶-۱۴. انتقال IgA از عرض سلول‌های اپی‌تلیال. IgA توسط پلاسماسل‌ها در لامینا پروپریای بافت مخاطی تولید شده و به پذیرندهٔ پلی Ig در قاعده یک سلول اپی‌تلیال متصل می‌شود. این کمپلکس از عرض سلول اپی‌تلیال عبور کرده و IgA متصل شده با شکستن پروتئولیتیک به داخل لومن آزاد می‌شود. فرآیند انتقال از طریق سلول از سطح بازولترال به سطح لومینال در این حالت ترانس سیتوز نامیده می‌شود.

می‌شود. تولید آن توسط محرک‌های التهابی افزایش می‌یابد.

IgA دایمر (و IgM پنتامر) ترشح شده به وسیلهٔ پلاسماسل‌ها در لامینا پروپریا به پذیرنده پلی Ig روی سطح قاعده‌ای جانبی (basolateral) سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی از طریق یک دومن زنجیره J متصل می‌شوند (شکل ۶-۱۴). کمپلکس آنتی‌بادی- پذیرنده به داخل سلول اپی‌تلیال، اندوسیتوز شده و برخلاف سایر اندوزوم‌ها که به طور معمول به سمت لیزوزوم‌ها حرکت می‌کنند، وزیکول‌های حاوی پلی Ig- پذیرنده به سمت رأسی غشای پلاسمایی (لومینال) سلول اپی‌تلیال هدایت شده و با آن ادغام (fuse) می‌شوند. در سطح رأسی سلول، پذیرندهٔ پلی Ig به‌صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شود، دومین‌های غشاء گذر و سیتوپلاسمی آن متصل به سلول اپی‌تلیال باقی می‌مانند و دومین خارج سلولی پذیرنده که مولکول IgA را حمل می‌کند به داخل لومن روده آزاد می‌شود. این فرآیند انتقال IgA از عرض اپی‌تلیال Transcytosis نامیده می‌شود. بخش شکسته شده پذیرنده Poly-Ig به نام جزء ترشحی، متصل به IgA دایمر در لومن می‌ماند. تصور می‌شود که جزء ترشحی متصل شده به IgA (و IgM) آنها را از پروتئولیز توسط پروتئازهای موجود در لومن روده محافظت می‌کند و بنابراین این آنتی‌بادی‌ها قادرند عملکرد خنثی‌سازی میکروب‌ها و توکسین‌ها را در لومن روده انجام دهند.

IgG با غلظتی مساوی با IgM اما کمتر از IgA در ترشحات روده‌ای وجود دارد. در بعضی از ترشحات مخاطی (برای مثال در رکتوم، سیستم ادراری تناسلی و راه‌های هوایی) میزان IgG بسیار بالا می‌باشد. انتقال IgG به داخل ترشحات مخاطی احتمالاً به وسیله Transcytosis از طریق پذیرنده Fc نوزادی (FcRn) میانجیگری می‌شود، که در فصل‌های ۵ و ۱۳ مورد بحث قرار دادیم.

IgA تولید شده در بافت‌های لنفاوی غدد پستانی از طریق ترانسیتوز وابسته به پذیرندهٔ poly-Ig به داخل کلستروم و شیر مادر ترشح می‌شود و باعث ایجاد ایمنی مخاطی پاسیو درکودکانی می‌گرددکه از شیر مادر تغذیه می‌شوند. غده پستانی ترشح کننده شیر در انسان دارای تعداد زیادی پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ IgA است و اپی‌تلیوم غدد پستانی می‌تواند مقادیر زیادی از IgA ترشحی را ذخیره کند. پلاسماسل‌های موجود در پستان از بافت‌های لنفی وابسته به مخاط (MALTs) مختلفی منشأ می‌گیرند. این سلول‌ها در پستان لانه گزینی می‌کنند زیرا اکثر پلاسمابلاست‌های IgA بدون توجه به بافت لنفاوی که در آن تولید شده‌اند، CCR10 را بارز می‌کنند، و بافت‌های پستان CCL28 را بارز می‌کنند که کموکاین باندشونده به CCR10

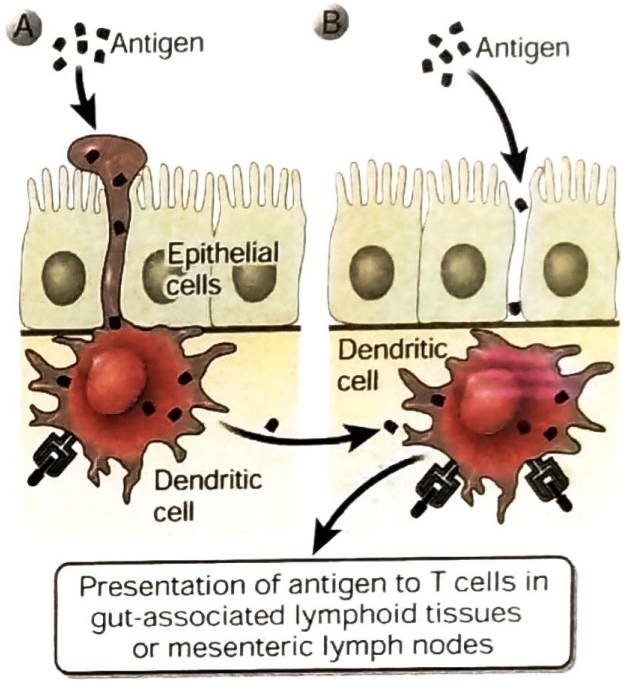
است. بنابراین در طی شیردادن، کودک، مقادیر قابل توجهی از IgA مادری را می‌بلعد که حفاظت گسترده علیه میکروب‌های متعددی را در روده شیرخوار فراهم می‌آورد. مقادیر متوسطی از IgG و IgM نیز به داخل شیر مادر ترشح شده و در ایمنی پاسیو کودکان شیرخوار نقش دارند. مطالعات اپیدمیولوژیک بسیاری نشان داده‌اند که تغذیه با شیر مادر به میزان قابل توجهی خطر ابتلا به بیماری‌های اسهال و سپسیس را مخصوصاً در کشورهای در حال توسعه کاهش می‌دهد و این حفاظت به حضور IgA ترشحی اختصاصی علیه گونه‌های انتروتوکسیک باکتری‌ها از جمله *اشریشیا کولی* و *کامپیلوباکتر* در شیر مادر مربوط است.

ایمنی وابسته به سلول T در سیستم معدی ـ روده‌ای

سلول‌های T نقش مهمی در حفاظت علیه پاتوژن‌های میکروبی در سیستم معدی ـ روده‌ای و در تنظیم پاسخ‌ها علیه آنتی‌ژن‌های غذایی و کومنسال دارند. به علاوه سلول‌های T با بیماری‌های التهابی سیستم معدی ـ روده‌ای در ارتباط هستند. همانند سایر بخش‌های بدن، ایمنی سلول T در روده شامل زیرگروه‌های مختلفی از سلول‌های T است که از راه‌های مختلف تحت تأثیر سلول‌های دندریتیک عرضه کننده آنتی‌ژن، که به نوبهٔ خود زیرگروه‌های مختلفی دارند، قرار می‌گیرند. در این بخش ما ویژگی‌های با اهمیت اعمال سلول‌های T و سلول‌های دندریتیک در روده را توصیف خواهیم کرد.

سلول‌های T در لایه اپی‌تلیال روده، به صورت پراکنده در سراسر لامینا پروپریا و زیر مخاط و اطراف و داخل فولیکول‌ها در پلاک‌های پیر و دیگر ساختارهای GALT، وجود دارند. در انسان، اغلب سلول‌های T داخل اپی‌تلیال از نوع $CD8^+$ هستند و تنها حدود ۱۰٪ از لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال سلول‌های $\gamma\delta$ هستند اما این نسبت هنوز بیشتر از نسبت سلول‌های $\gamma\delta$ یافت شده در میان سلول‌های T در سایر بافت‌ها می‌باشد. در موش‌ها حدود ۵۰٪ از لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال مشابه لنفوسیت‌های داخل اپیدرمی در پوست شکل $\gamma\delta$ از TCR را بیان می‌کنند. هر دو نوع لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال بیان‌کنندهٔ TCR نوع $\alpha\beta$ و $\gamma\delta$، تنوع پذیرنده آنتی‌ژنی محدودی را نشان می‌دهند. بنابراین طیف محدودی از ویژگی را نسبت به اغلب سلول‌های T دارند. این گنجینه محدود ممکن است برای شناسایی میکروب‌هایی که به طور معمول با سطح اپی‌تلیال برخورد می‌کنند، تکامل پیدا کرده باشند. سلول‌های T لامینا پروپریا اغلب $CD4^+$ هستند و بیشتر فنوتیپ سلول‌های T مجری فعال شده یا خاطره را دارند (فصل ۹ را ببینید). بسیاری از این سلول‌های T خاطره، سلول‌های خاطره مستقر در بافت هستند که در خون گردش نمی‌کنند و (noncirculating) می‌باشند. یادآوری می‌شود که این سلول‌های T خاطره و مجری لامینا پروپریا، از پیش‌سازهای بکر در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک تولید شده، وارد جریان خون شده و ترجیحاً به داخل لامینا پروپریا باز می‌گردند (شکل ۳-۱۴ را ببینید). سلول‌های T موجود در پلاک‌های پیر و سایر فولیکول‌ها که مجاور اپی‌تلیوم روده هستند، اغلب سلول‌های $CD4^+$ T یا ریگر از جمله سلول‌های T یاریگر فولیکولار و سلول‌های T تنظیمی هستند.

سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها در سیستم ایمنی معدی روده‌ای فراوانند و در تحریک پاسخ‌های حفاظتی سلول‌های T مجری یا القای پاسخ‌های سلول T تنظیمی، که ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های بلعیده شده و ارگانیسم‌های کومنسال را سرکوب می‌کنند، نقش دارند. سلول‌های دندریتیک لامینا پروپریا آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروب‌هایی که از سد اپی‌تلیال رد شده‌اند را برداشت و پردازش می‌کنند و این آنتی‌ژن‌ها را از طریق لنفاتیک‌ها به گره‌های لنفی مزانتریک انتقال می‌دهند (شکل ۷-۱۴). در گره‌های لنفی مزانتریک، سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن‌های پروتئینی پردازش شده را به سلول‌های T بکر عرضه کرده و تمایز این سلول‌های T را به سلول‌های مجری Th1، Th2 و Th17 و یا $FoxP3^+$ Treg القا می‌کنند. برخی سلول‌های دندریتیک مشتق از ماکروفاژ در ایلئوم انتهایی روده زواید خود را از بین سلول‌های اپی‌تلیال گسترش داده و از محتویات درون روده نمونه‌برداری می‌کنند (شکل ۷-۱۴ را ببینید). این سلول‌های تخصص یافته نمونه بردار آنتی‌ژن با بروز پذیرنده کموکاینی CX3CR قابل شناسایی می‌باشند، و علیرغم اینکه زوایدشان از بین سلول‌های اپی‌تلیال بیرون زده می‌شود، یکپارچگی سد اپی‌تلیال را حفظ می‌کند و این عمل

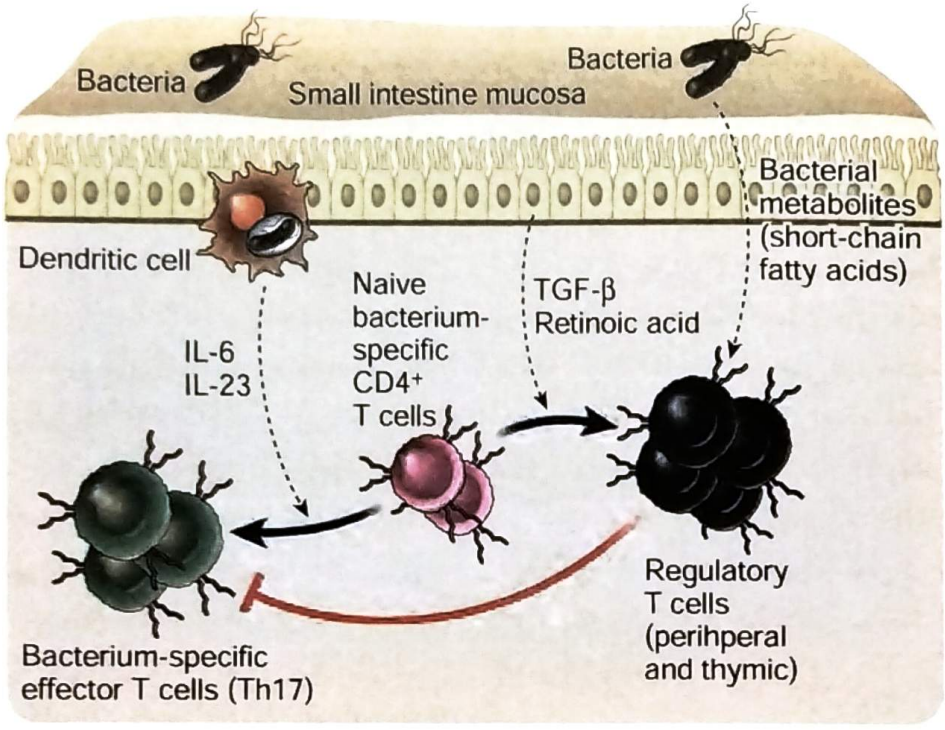


شکل ۷-۱۴. نمونه‌برداری از آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتیک روده. سلول‌های دندریتیک (DC) در مخاط روده قرار دارند و آنتی‌ژن‌ها را برای عرضه به سلول‌های T در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک برداشت می‌کنند. **A**، برخی سلول‌های دندریتیک زوائد دندریتی خود را از بین سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای به داخل لومن روده گسترش داده تا آنتی‌ژن‌ها را نمونه‌برداری کنند و سپس آنتی‌ژن‌ها را به DCهای متحرک لامینا پروپریا عبور داده که به MALT مهاجرت می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T بکر عرضه می‌کنند. ماکروفاژها همچنین ممکن است آنتی‌ژن‌های لومن را به همین روش نمونه‌برداری کنند. **B**، DCهای لامینا پروپریا همچنین آنتی‌ژن‌هایی را که از محتویات لومن مشتق شده‌اند و از طریق سد اپی‌تلیال به دست آمده‌اند را نمونه‌برداری می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T بکر در MALT عرضه می‌کنند.

را به وسیلهٔ تولید پروتئین‌های اتصالی شبیه آنچه که سلول‌های اپی‌تلیال بروز می‌دهند، انجام می‌دهند. این سلول‌های دندریتیک پاسخ‌های ایمنی حفاظتی آداپتیو به پاتوژن‌های لومن را افزایش می‌دهند و این عمل را به وسیلهٔ عبور آنتی‌ژن‌های نمونه‌برداری شده به سلول‌های دندریتیک لامینا پروپریا، که دارای تحرک بیشتری هستند، و به دنبال آن مهاجرت این سلول‌ها، به گره‌های لنفاوی مزانتریک و فعال کردن پاسخ‌های سلول‌های T مجری نسبت به این آنتی‌ژن‌ها، انجام می‌دهند.

در سیستم معدی روده‌ای زیرگروه‌های مختلف سلول‌های $T\ CD4^+$ مجری توسط گونه‌های مختلف میکروبی القاء می‌شوند و حفاظت در برابر آنها را انجام می‌دهند (شکل ۸-۱۴). در فصل ۱۰ ما مفهوم زیرگروه‌های سلول‌های T یاریگر ترشح‌کننده سایتوکاین‌های مختلف را که برای حفاظت ضد میکروب‌های مختلف تخصص یافته‌اند، معرفی کردیم. این مفهوم پایه با سیستم ایمنی مخاطی ارتباط زیادی دارد. سلول‌های Th1، Th2 و Th17 در لامینا پروپریا روده یافت می‌شوند و میکروفلور باکتری‌های کومنسال لومن روده تأثیرات عمیقی روی فنوتیپ سلول‌های T حتی در طی هموستاز دارد.

- ***سلول‌های Th17.*** مطالعات در موش‌ها نشان داد که انواع خاصی از باکتری‌ها یا در برخی موارد گونه خاصی از باکتری‌ها می‌توانند الگوی غالب تولید سایتوکاین توسط سلول T را تغییر دهند. برای مثال لامینا پروپریا روده کوچک در موش‌های سالم غنی از سلول‌های تولیدکننده IL-17 است، در حالی که در کولون این گونه نیست. حضور سلول‌های Th17 به کلونیزه‌شدن روده توسط رده خاصی از باکتری‌ها (باکتری‌های رشته‌ای چند قطعه‌ای؛ segmented filamentous bacteria) در دوران پس از تولد بستگی دارد. این باکتری‌ها و باکتری‌های دیگر تولید فاکتورهایی مانند سرم آمیلوئید A را از سلول اپی‌تلیال روده تحریک می‌کنند که منجر به افزایش آزادسازی IL-1، IL-6، و TGF-β از سلول‌های دندریتیک و در نتیجه افزایش تمایز Th17، می‌گردد. مواد مشتق از غذا یا میکروب‌های روده‌ای فاکتور نسخه‌برداری پذیرنده aryl hydrocarbon را در سلول‌های Th17 فعال کرده که برای ترشح IL-22 مورد نیاز می‌باشد. حضور دائمی سلول‌های Th17 برای حفاظت علیه گونه‌های پاتوژن باکتری‌ها (برای مثال *سیتروباکتر رودنتیوم*) ضروری است. به نظر می‌رسد سلول‌های Th17 نقش ویژه‌ای در حفظ عملکرد سد اپی‌تلیال مخاطی، به دلیل اعمال دو سایتوکاین مشخص که آنها تولید می‌کنند، یعنی IL-17 و IL-22، داشته باشند. همان طور که قبلاً بحث شد این



شکل ۸-۱۴. سلول‌های T مجری و تنظیمی در مخاط روده‌ای. سلول‌های Th17 مجری و T تنظیمی در مخاط روده‌ای فراوان هستند. سلول‌های Th17 اختصاصی آنتی‌ژن باکتریایی از سلول‌های $CD4^+$ T بکر در بافت‌های لنفاوی مرتبط با روده در پاسخ به آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط سلول‌های دندریتیک و سایتوکاین‌های ترشح شده توسط آنها شامل IL6 و IL23 تمایز می‌یابند. تمایز سلول‌های Treg اختصاصی آنتی‌ژن باکتریایی توسط TGF-β و رتینوئیک اسید تولید شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای پیش می‌رود. سلول‌های Treg تیموسی که به روده مهاجرت می‌کنند تحت تأثیر متابولیت‌های باکتریایی تعدادشان افزایش می‌یابد. سلول‌های T تنظیمی نیاز به عرضه آنتی‌ژن توسط DCها دارند (نشان داده نشده)؛ ماهیت این آنتی‌ژن‌ها ناشناخته است.

سایتوکاین‌ها همچنین از فرآورده‌های زیرگروه ۳ سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs) در روده می‌باشند. پذیرنده‌های هر دوی این سایتوکاین‌ها روی سلول‌های اپی‌تلیال روده بارز می‌شوند و هر دوی آنها بروز پروتئین‌های با اهمیت در عملکرد حفاظتی مانند موسین‌ها و بتادیفنسین‌ها را القاء می‌کنند که سلول‌های اپی‌تلیال را در مقابل صدمات ناشی از میکروب‌ها حفاظت می‌کنند.

- ***سلول‌های Th2.*** عفونت‌های ناشی از کرم‌های روده‌ای پاسخ‌های قوی Th2 را القا می‌کنند که در ریشه‌کن‌کردن کرم‌ها مؤثرند زیرا سایتوکاین‌های Th2 نظیر IL-4 و IL-13 در افزایش ترشحات مایع و موکوس و القای انقباض عضلات صاف و حرکت روده همکاری می‌کنند.
- ***سلول‌های Th1*** در لامینا پروپریای سالم در مقایسه با سلول‌های Th17 یا Th2 نسبتاً کم می‌باشند اما تعدادشان در بیماری التهابی روده (IBD) افزایش می‌یابد و احتمالاً در پاتوژنز بیماری دخیل هستند.

تنظیم ایمنی در سیستم معدی ـ روده‌ای به وسیلهٔ سلول‌های T تنظیمی و سایتوکاین‌ها

سلول‌های T تنظیمی در GALT فراوان هستند و از واکنش‌های التهابی علیه میکروب‌های کومنسال روده جلوگیری می‌کنند. تخمین زده می‌شود که تعداد سلول‌های $FoxP3^+$ Treg در میان سلول‌های $CD4^+$ روده دو برابر بیشتر از تعداد آنها در سایر بافت‌ها می‌باشد. بسیاری از این Treg ها در پاسخ به آنتی‌ژن‌هایی که به صورت موضعی با آنها مواجه می‌شوند، در روده به وجود می‌آیند و بنابراین به دسته Treg های محیطی تعلق دارند (فصل ۱۵ را ببینید)

(شکل ۸-۱۴ را ببینید). فاکتورهایی که با تولید این Treg های محیطی در ارتباطند شامل تولید موضعی رتینوئیک اسید و TGF-β به وسیلهٔ سلول‌های دندریتیک $CD103^+$ و ماکروفاژهای لامینا پروپریا می‌باشند. رتینوئیک اسید و TGFβ هر دو بیان FoxP3 را افزایش داده و تولید سلول‌های Th1 و Th2 را مهار می‌کنند. علاوه بر این متابولیت‌های تخمیری، از جمله اسید چرب بوتیرات با زنجیره کوتاه که توسط باکتری‌های کومنسال روده به خصوص گونه‌های کلستریدیا *(Clostridia)* تولید می‌شود باعث تحریک گسترش محیطی سلول‌های Treg می‌شود. همانطور که در فصل ۱۵ بحث خواهد شد تصور می‌شود که Treg ها پاسخ‌های ایمنی را با مکانیسم‌های متعددی سرکوب می‌کنند. از میان این مکانیسم‌ها، به نظر می‌رسد مکانیسم اصلی در روده تولید سایتوکاین ایمونوساپرسیو IL-10 باشد.

چندین سایتوکاین از جمله TGF-β، IL-10 و IL-2 نقش‌های اساسی در حفظ هموستاز در سیستم ایمنی روده دارند و نقص در این سایتوکاین‌ها یا پذیرنده‌های آنها منجر به التهاب پاتولوژیک روده می‌شود. بیشتر اطلاعات ما از تنظیم با واسطه سایتوکاین در روده از مطالعات روی موش‌هایی که ژن سایتوکاین یا پذیرندهٔ آن در آنها Knockout شده است، می‌باشد. یک مشخصه اصلی فنوتیپ موش‌های دارای نقص‌های مهندسی شده در TGF-β، IL-10، پذیرنده IL-10، IL-2 و پذیرنده IL-2 التهاب غیرقابل کنترل در روده است. موتاسیون‌های ژن پذیرنده IL-10 نیز علت تیپ نادری از کولیت در کودکان است که نشان‌دهنده اهمیت IL-10 در جلوگیری از التهاب پاتولوژیک روده در انسان است. التهاب کنترل‌نشده مشاهده شده در روده در غیاب این سایتوکاین‌ها یا پذیرنده‌های آنها به احتمال زیاد به دلیل پاسخ‌های ایمنی علیه فلور کومنسال روده می‌باشد؛ زیرا التهاب در موش‌هایی که در شرایط عاری از میکروب رشد می‌کنند، دیده نمی‌شود.

منابع سلولی سایتوکاین‌ها و سلول‌های هدف بیان‌کننده پذیرنده مربوط به آن، که برای جلوگیری از التهاب روده حیاتی هستند، کاملاً شناخته نشده‌اند. برای پاسخ به این سؤال که کدام نوع سلول دارای اهمیت است از مدل‌های موشی که در آنها سایتوکاین‌ها، پذیرنده‌های سایتوکاینی، و سیگنال‌دهی پذیرنده سایتوکاین به صورت ژنتیکی و فقط در انواع سلولی خاص حذف شده‌اند، استفاده شده است. در مورد تنظیم التهاب روده‌ای وابسته به TGF-β و IL-10 شواهد نشان می‌دهد که Tregs یک منبع مهم این سایتوکاین‌ها هستند. برای مثال، حذف انتخابی ژن *IL10* در سلول‌های $FOXP3^+$ منجر به کولیت شدید شده که تأییدکننده نقش حیاتی IL-10 تولید شده توسط Treg ها در حفظ هموستاز سیستم معدی روده‌ای می‌باشد. احتمالاً سلول‌های هدفی که پذیرندهٔ TGF-β و IL-10 را بیان می‌کنند و توسط آنها تنظیم می‌شوند شامل سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T مجری، سلول‌های اجرایی ذاتی مانند ماکروفاژها و سلول‌های اپی‌تلیال هستند. بیماری التهابی روده (IBD) در موش‌های فاقد IL-2 یا پذیرنده آن، نتیجهٔ نقص در تکامل و عملکرد Treg هاست که برای حفظشان نیازمند IL-2 می‌باشند (فصل ۱۵ را ببینید).

تحمل دهانی و واکسن‌های خوراکی

تحمل دهانی عدم پاسخ‌دهی سیستمیک به آنتی‌ژن‌هایی است که بلعیده شده یا از طریق بافت‌های مخاطی تجویز شده‌اند. تحمل دهانی به صورت روشنی در مدل‌های آزمایشگاهی جوندگان نشان داده شده است. موش‌هایی که با دوز بالای یک آنتی‌ژن پروتئینی تغذیه شده‌اند ممکن است متعاقباً پاسخ‌های هومورال و وابسته به سلول T مختل علیه همان آنتی‌ژن را زمانی که از راه‌های دیگر مثلاً از طریق پوست تجویز شود، داشته باشند. یک پدیده مشابه زمانی که آنتی‌ژن‌ها از طریق مجرای بینی به داخل مخاط تنفسی تجویز می‌شوند، قابل مشاهده است و واژه کلی‌تر آن *تحمل مخاطی* است که جهت توصیف تحمل ایجاد شده با تجویز آنتی‌ژن از طریق دهان یا بینی به کار می‌روند. حدس زده می‌شود که نقش فیزیولوژیک تحمل دهانی جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی بالقوه مضر علیه پروتئین‌های غذایی و باکتری‌های کومنسال باشد. مکانیسم زمینه‌ای تحمل دهانی کاملاً شناخته نشده است اما احتمالاً شامل مکانیسم‌های تولرانس محیطی (در فصل ۱۵ بحث می‌شود) مانند آنرژی، حذف و سرکوب به واسطهٔ Treg می‌باشد. تحمل دهانی سیستمیک می‌باشد چرا که Treg‌های القاء شده در مخاط احتمالاً به سایر بافت‌ها گردش می‌نمایند. سلول‌های T مجری ممکن است از بین رفته یا دچار بی‌پاسخی در روده

شوند و دیگر برای پاسخ دادن به آنتی‌ژن‌ها در سایر مکان‌ها در دسترس نباشند. تلاش جهت درمان بیماری‌های خودایمن با تجویز دهانی یا از طریق بینی آنتی‌ژن‌های خودی تاکنون موفق نبوده است. ولی تجویز خوراکی عصاره بادام زمینی در اوایل کودکی در کاهش پیشرفت آلرژی به بادام زمینی موفقیت‌آمیز بوده است (در فصل ۲۰ بحث می‌شود).

تجویز خوراکی آنتی‌ژن در شرایط تحریک همزمان ایمنی ذاتی می‌تواند منجر به پاسخ‌های ایمنی آداپتیو موفق گردد، همانطورکه در هنگام استفاده از واکسن‌های خوراکی، موجب القای پاسخ‌های آنتی‌بادی حفاظتی علیه ویروس پولیو یا باکتری سالمونلا تیفی می‌شود. این واکسن‌ها میکروب‌های زنده تخفیف حدت یافته هستند که می‌توانند سلول‌های روده را آلوده کرده و پاسخ‌های ایمنی ذاتی قوی را تحریک نمایند که فعال‌سازی سلول‌های T و B را افزایش می‌دهند.

نقش فلور میکروبی (Microbiome) کومنسال در تنظیم ایمنی

فلور میکروبی روده انسان شامل همهٔ باکتری‌های کومنسال که به طور طبیعی در روده‌ها مستقر هستند (قبلاً بحث شد) همچنین هزاران گونه ویروس‌ها، قارچ‌ها و پروتوزوآها می‌باشد. انسان‌ها و فلور میکروبی روده آنها، مکانیسم‌هایی را به منظور بهره‌مندی دوطرفه با هم ایجاد کرده‌اند که شامل مکانیسم‌هایی برای دفاع علیه تهاجم به وسیلهٔ این ارگانیسم‌ها همراه با مکانیسم‌هایی برای حفظ تعادل با به حداقل رساندن پاسخ‌های ایمنی پیش‌التهابی ناخواسته به ارگانیسم‌های کومنسال می‌باشد. یک نتیجه این تکامل همزمان تأثیر بسیار زیاد فلور میکروبی بر روی سیستم ایمنی است. فلور میکروبی با سن، تغذیه و بیماری تغییر می‌کند. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که این تغییرات بر عملکرد ایمنی هم به صورت موضعی در روده و هم به صورت سیستمیک اثر می‌گذارد.

ارگانیسم‌های کومنسال در روده‌ها پاسخ‌های ایمنی ذاتی در روده را القا و تنظیم می‌کنند و همچنین ایمنی ذاتی سیستمیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مطالعات در موش‌ها نشان داده که باکتری‌های کومنسال برای تکثیر و ترمیم سد اپی‌تلیالی روده بعد از آسیب مورد نیاز هستند، اثری که به وسیلهٔ PAMPهای دیواره سلول باکتریایی و TLRهای سطح سلول‌های اپی‌تلیال که به آنها متصل می‌شوند، میانجیگری می‌شود. همان طور که قبلاً گفته شد، میکروفلورا در روده بیان موسین‌ها و مولکول‌های ضد میکروبی (از جمله دیفنسین‌ها و REGIIIγ C) را تحریک کرده که مانع کلونیزاسیون باکتری‌ها می‌شوند. به علاوه، چندین مطالعه در موش‌ها نشان داده است که فرآورده‌های باکتری‌های کومنسال در روده، به طور سیستمیک نحوه عملکرد ماکروفاژها و نوتروفیل‌های در گردش را تحت تأثیر قرار می‌دهند. به عنوان مثال، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه از باکتری‌های روده پاسخ‌های التهابی نوتروفیل را کاهش داده در حالی که قطعات پپتیدوگلیکان باکتری‌های روده توانایی نوتروفیل‌های در گردش را جهت انهدام باکتری‌های گرم مثبت افزایش می‌دهند. همچنین به نظر می‌رسد باکتری‌های روده‌ای برای عملکردهای سیستمیک ضد ویروسی ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های NK مورد نیاز هستند.

ارگانیسم‌های کومنسال روده پاسخ‌های ایمنی آداپتیو موضعی و سیستمیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در موش تولید IgA در مخاط روده، که مکانیسم اصلی ایمنی آداپتیو برای حفاظت علیه تهاجم میکروبی از طریق سد اپی‌تلیال روده است، وابسته به حضور رده‌هایی از فلور باکتریایی در لومن روده کوچک می‌باشد. آنتی‌ژن‌های باکتری‌های کومنسال پاسخ‌های IgA اختصاصی را به وسیله القای بیان فاکتورهای تعویض به IgA، شامل BAFF، APRIL و رتینوئیک اسید که برای کلاس سوئیچینگ سلول B به IgA به صورت وابسته به T و مستقل از T مورد نیاز می‌باشند فعال می‌کنند (قبلاً بحث شد). IgA در روده با ممانعت از دسترسی کومنسال‌ها به سد اپی‌تلیوم، پاسخ‌های ایمنی ذاتی به این ارگانیسم‌ها را کاهش می‌دهد و همچنین فعالسازی سلول B و پاسخ‌های آنتی‌بادی را به هر دو صورت موضعی و سیستمیک محدود می‌سازد. همچنین گونه‌های خاص از ارگانیسم‌های کومنسال موجود جهت تجمع سلول‌های Th17 در روده مورد نیاز هستند و حضور این گونه‌ها، مقاومت به برخی از پاتوژن‌های روده را کاهش می‌دهد اما ممکن است استعداد ابتلا به بیماری خودایمن خارج روده را افزایش دهند. دیگر گونه‌های کومنسال در

تکامل Tregها نقش دارند.

در انسان، اثر میکروفلور روده بر پاسخ‌های ایمنی موضعی و سیستمیک، از مشاهدات بالینی و درمان‌های تجربی بسیاری به دست آمده‌اند. به نظر می‌رسد فلور نرمال برای مهار پاسخ‌های ذاتی مضر روده و التهاب ایجاد شده توسط باکتری‌های پاتوژن ضروری هستند. به عنوان مثال، درمان آنتی‌بیوتیکی برای عفونت‌های خارج روده ساختار میکروفلورای روده را به طور ثابت تغییر خواهد داد و این امر با افزایش خطر عفونت‌های باکتریایی پاتولوژیک در کولون به خصوص با کلستریدیوم دیفیسیل (Clostridium difficile) همراه می‌باشد. تجویز خوراکی fecal transplants برای بیماران مبتلا به عفونت مزمن C. difficile سودمند می‌باشد زیرا روده را با فلور افراد سالم پر می‌کند.

پیشنهاد شده است که تغییرات در میکروبیوم روده، که گاهی اوقات دیس‌بیوزیس (dysbiosis) نامیده می‌شود، ممکن است زمینه‌ساز ایجاد بیماری‌های مختلفی باشد، اما نحوه تأثیر فلور کومنسال روده انسان بر سلامت سیستمیک ایمونولوژیک به میزان زیادی ناشناخته است. خطر ابتلا به بیماری آلرژیک از جمله آسم را به تغییر در میکروفلور کسب شده در اوایل کودکی و به عنوان نتیجه نوع زایمان (واژینال در مقابل سزارین)، تغذیه با شیر مادر (breast feeding) و مصرف آنتی‌بیوتیک مرتبط دانسته‌اند. در حال حاضر فلور میکروبی جمعیت‌های بیمار و سالم مختلف به وسیلهٔ روش‌های ژنتیکی مشخص شده‌اند. اگرچه ممکن است اطلاعات به دست آمده منجر به درک بهتر این مسأله شود که چگونه سیستم ایمنی انسان توسط باکتری‌های روده تنظیم می‌شود، چالش اصلی در تفسیر داده‌ها، تنوع قابل توجه میکروبیوم انسان بین افراد و همچنین در طی زمان در یک فرد می‌باشد.

ایمنی در سایر بافت‌های مخاطی

مانند مخاط معدی ـ روده‌ای، مخاط سیستم تنفسی و سیستم ادراری تناسلی باید سدی در برابر تهاجم میکروب‌های مختلف محیطی ایجاد کنند و پاسخ‌های حفاظتی مؤثر علیه میکروب‌های مهاجم و سرکوب پاسخ علیه ارگانیسم‌های فراوان کومنسال را تعدیل نمایند. بسیاری از ویژگی‌های شرح داده شده برای ایمنی معدی ـ روده‌ای با ایمنی مخاطی موجود در این محل‌های مختلف یکسان هستند. این ویژگی‌های مشترک شامل سد اپی‌تلیال نسبتاً نفوذناپذیر و ترشح‌کننده موکوس و دیفنسین، مجموعه‌های لوکالیزه از بافت‌های لنفاوی زیر اپی‌تلیوم، نمونه‌برداری مداوم از آنتی‌ژن‌های مستقر در خارج سد توسط سلول‌های ایمنی داخل سد، یکپارچگی سیگنال‌های پیش‌التهابی و تنظیمی تولید شده توسط محصولات میکروبی متصل شده به پذیرنده‌های ایمنی ذاتی سلول‌های دندریتیک و سلول‌های اپی‌تلیال، وابستگی قابل توجه به ایمنی هومورال با واسطه IgA ترشحی به منظور پیشگیری از تهاجم میکروبی و حضور جمعیت‌هایی از سلول‌های دندریتیک که انواع خاصی از پاسخ‌های اجرایی و تنظیمی سلول T را تحریک می‌کنند، می‌باشد. علاوه بر این ویژگی‌های مشترک، بافت‌های مخاطی مختلف، خصوصیات منحصر به فردی دارند که بازتابی از اعمال و آناتومی مشخص اعضای آن و طیف مجزایی از آنتی‌ژن‌های محیطی و میکروب‌هایی است که در هر محل وجود دارند. ما اکنون برخی از ویژگی‌های اصلی ایمنی مخاطی را در سیستم‌های تنفسی و ادراری تناسلی مورد بحث قرار می‌دهیم.

ایمنی در سیستم تنفسی

مخاط سیستم تنفسی، راه‌های هوایی بینی، نازوفارنکس، نای و انشعابات برونش را می‌پوشاند. آلوئول‌ها، انتهاهای کیسه‌مانند پوشیده شده با اپی‌تلیوم راه‌های هوایی برونش، نیز ممکن است به عنوان بخشی از مخاط تنفسی در نظر گرفته شوند. استنشاق هوا باعث تماس مخاط تنفسی با طیف وسیعی از مواد بیگانه نظیر ارگانیسم‌های عفونی موجود در هوا، گرده گیاهان، ذرات گرد و غبار و سایر آنتی‌ژن‌های متنوع محیطی می‌شود. فلور میکروبی راه‌های هوایی نسبت به روده تراکم و تنوع کمتری دارد، و راه‌های هوایی عمیق‌تر و آلوئول‌ها نسبت به راه‌های هوایی فوقانی ارگانیسم کمتری دارند. با این وجود، مکانیسم‌های مشابهی در سیستم ایمنی مخاطی تنفسی به منظور دستیابی به یک تعادل بین فعال‌شدن ایمنی جهت حفاظت علیه پاتوژن‌ها و تنظیم ایمنی برای جلوگیری از پاسخ‌های غیرضروری یا بیش از حد، که ممکن است اعمال فیزیولوژیک را مختل نماید، تکامل یافته‌اند. نقص سیستم ایمنی در کنترل عفونت‌های برونکوپولمونری و

پاسخ‌های ایمنی و التهابی بیش از حد علیه عفونت‌ها، علل اصلی مرگ و میر و عوارض در سراسر جهان است.

ایمنی ذاتی در سیستم تنفسی

اپی تلیوم استوانه‌ای (columnar) مژه‌دار مطبق کاذب که اکثر مخاط تنفسی نظیر راه‌های بینی، نازوفارنکس و درخت برونشیال را می‌پوشاند، اعمال سدی فیزیکی و شیمیایی مشابه اپی تلیوم روده را به وسیلهٔ اتصالات محکم بین سلولی و ترشح موکوس، دیفنسین‌ها و کاتلیسیدین‌ها انجام می‌دهد. موکوس راه‌های هوایی، مواد بیگانه مانند میکروب‌ها را به دام انداخته و مژک‌ها موکوس و میکروب‌های به دام افتاده را به سمت بالا حرکت داده و از ریه خارج می‌نمایند. اهمیت موکوس و مژک‌ها در حفاظت ایمنی ذاتی در ریه با شیوع بسیار زیاد عفونت‌های جدی برونکوپولمونری در افراد با کاهش عملکرد مژک‌ها مانند سیگاری‌ها یا تولید غیرطبیعی موکوس مانند بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس نشان داده شده است.

پاسخ‌های ذاتی در آلوئول‌ها، عملکردهای ضدمیکروبی را فراهم می‌کند ولی جهت جلوگیری از التهاب که ممکن است تبادل گازها را مختل کند، به شدت کنترل می‌شوند. آلوئول‌ها به عفونت منتشر شده از برونکوپنومونی مستعد هستند و سلول‌های پوشاننده آلوئول‌ها می‌توانند به طور مستقیم توسط ویروس‌ها آلوده شوند. پروتئین‌های سورفاکتانت A (SP-A) و D (SP-D) که به داخل فضاهای آلوئولی ترشح می‌شوند، اعضای خانواده کلکتین بوده (فصل ۴ را ببینید) و به PAMP های کربوهیدراتی روی سطح بسیاری از پاتوژن‌ها متصل می‌شوند. این سورفاکتانت‌ها در خنثی‌کردن ویروس‌ها و پاکسازی میکروب‌ها از آلوئول‌ها نقش دارند اما آنها همچنین پاسخ‌های التهابی و آلرژیک ریوی را نیز سرکوب می‌کنند. به عنوان مثال، SP-A سیگنال‌دهی TLR-2 و TLR-4 و تولید سایتوکاین‌های التهابی در ماکروفاژهای آلوئولی را مهار می‌کند، و همچنین SP-A به TLR-4 متصل شده و از اتصال لیپوپلی‌ساکارید جلوگیری می‌نماید. SP-A و SP-D فعالیت فاگوسیتی ماکروفاژهای آلوئولی را کاهش می‌دهند.

ماکروفاژهای آلوئولی بخش عمدهٔ سلول‌های آزاد در فضاهای آلوئولی را تشکیل می‌دهند. این ماکروفاژها ساکن بافت به دلیل داشتن فنوتیپ ضدالتهابی از لحاظ عملکردی از ماکروفاژهای سایر بافت‌ها متمایزند. آنها IL-10، نیتریک اکساید و TGF-β را بیان کرده و در مقایسه با ماکروفاژهای مقیم سایر بافت‌ها مانند کبد و طحال فعالیت فاگوسیتی ضعیفی دارند. ماکروفاژهای آلوئولی پاسخ‌های سلول T و همچنین عملکرد عرضه آنتی‌ژنی سلول‌های دندریتیک راه‌های هوایی را مهار می‌کنند. این اعمال به TGFβ و IL-10 ترشح شده از آن سلول‌ها، نسبت داده می‌شود.

ILCها در بافت مخاطی برونش حضور دارند و در پاسخ‌های التهابی ریوی علیه کرم‌ها و آلرژن‌های محیطی شرکت می‌کنند. آسیب به اپی تلیوم برونش توسط میکروب‌ها منجر به آزادسازی سایتوکاین‌های آلارمین مانند IL-33 شده که سلول‌های ILC2 و Th2 را فعال می‌کند. ILC2های ریوی می‌توانند توسط نوروپپتیدهای مشتق از اعصاب خودمختار (autonomic) و سلول‌های نوروآندوکرین برونش نیز فعال شوند.

ایمنی آداپتیو در سیستم تنفسی

ایمنی هومورال محافظتی در راه‌های هوایی همانند سایر بافت‌های مخاطی عمدتاً توسط IgA ترشحی برتری دارد، گرچه مقادیر IgA ترشح شده بسیار کمتر از سیستم معدی ـ روده‌ای است. IgA ترشحی نقش مهمی در راه‌های هوایی فوقانی دارد. جایگاه‌های آناتومیک فعال‌شدن لنفوسیت‌های B بکر، تمایز و تعویض کلاس IgA شامل لوزه‌ها و آدنوئیدها در نازوفارنکس و گره‌های لنفی مدیاستن و مجاور برونش‌ها در ریه‌ها می‌باشد. فولیکول‌های لنفاوی به صورت جدا یا مجتمع به میزان کمتری در لامینا پروپریای راه‌های هوایی تحتانی در مقایسه با روده وجود دارند و احتمالاً پاسخ‌های ایمنی هومورال کمتری در این محل آغاز می‌شود. لانه گزینی پلاسمابلاست‌های ترشح‌کننده IgA به داخل بافت راه‌های هوایی در مجاورت اپی تلیوم مخاط تنفسی به کموکاین CCL28 مترشحه از اپی تلیوم تنفسی و پذیرنده آن CCR10 بر روی پلاسماسل‌ها بستگی دارد. انتقال IgA به داخل لومن راه‌های هوایی به وسیلهٔ پذیرنده پلی Ig و مکانیسم انتقال سلولی مشابه روده انجام می‌شود. پاسخ‌های IgE به آنتی‌ژن‌های راه هوایی به وفور رخ می‌دهد و در بیماری‌های

آلرژیک سیستم تنفسی مانند تب یونجه و آسم نقش دارد. IgE عملکردهای اجرایی التهابی خود را زمانی که به ماست‌سل‌ها متصل می‌شود به انجام می‌رساند، این سلول‌ها در زیر مخاط راه‌های هوایی فراوانند.

پاسخ‌های سلول T در ریه به وسیلهٔ نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های راه‌های هوایی توسط سلول‌های دندریتیک و عرضه آن به سلول‌های T بکر در گره‌های لنفی اطراف برونش و مدیاستن آغاز می‌شود. شبکه‌ای از سلول‌های دندریتیک در مخاط راه‌های هوایی وجود دارند و یک زیر گروه از این سلول‌های دندریتیک برونشیال، زوائد خود را از بین سلول‌های اپی‌تلیال برونشی به داخل لومن راه‌های هوایی گسترش می‌دهند. این سلول‌های دندریتیک از آنتی‌ژن‌های راه هوایی نمونه‌برداری کرده، به گره‌های لنفی درناژکننده مهاجرت می‌کنند و آنتی‌ژن‌های پردازش شده را به سلول‌های T بکر عرضه می‌کنند. سایر سلول‌های دندریتیک در لامینا پروپریا در زیر سلول‌های اپی‌تلیال یافت می‌شوند و در آنجا آنتی‌ژن‌هایی را که از اپی‌تلیوم عبور کرده‌اند به دام می‌اندازند. سلول‌ها دندریتیک مجاری هوایی ممکن است براساس ماهیت آنتی‌ژن و زمینه بیماری در تمایز سلول‌های $CD4^+$ T بکر به فنوتیپ‌های متفاوت نقش داشته باشند. به عنوان مثال، سلول‌های Th1 اغلب در عفونت‌های ویروسی تولید می‌شوند، در حالی که سلول‌های Th2 در پاسخ‌های آلرژیک به آلرژن‌های استنشاق شده در آسم رایج می‌باشند.

ایمنی در سیستم ادراری تناسلی

دفاع ایمنی ذاتی علیه تهاجم میکروبی و عفونت در مخاط ادراری تناسلی همانند سایر سدهای مخاطی عمدتاً به پوشش اپی‌تلیال متکی است. اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق مخاط واژن و پیشابراه انتهایی مردان را می‌پوشاند و یک لایه از اپی‌تلیوم ستونی ترشح کننده موکوس، سیستم تناسلی فوقانی زنان را می‌پوشاند. اپی‌تلیوم واژن حاوی سلول‌های لانگرهانس است و انواعی از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها در زیر اپی‌تلیوم واژن، اندوسرویکس و پیشابراه نشان داده شده‌اند. همچنین سلول‌های B و T مقیم در مخاط تناسلی وجود دارند. سیستم ایمنی آداپتیو در مخاط ادراری تناسلی فاقد بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط (MALTs) مشخص می‌باشد. برخلاف سایر مخاطات که در آنها IgA ایزوتایپ آنتی‌بادی غالب است، بیشتر آنتی‌بادی‌ها در ترشحات ژنیتال، IgG می‌باشند، حدود نیمی از آنها توسط پلاسماسل‌های مخاط سیستم تناسلی تولید می‌گردند و بقیه از طریق جریان خون وارد می‌شوند. عفونت‌های مجاری ادرای تناسلی یک علت اصلی مرگ و میر و عوارض در جهان می‌باشند و زمانی اتفاق می‌افتند که سدهای اپی‌تلیالی آسیب ببینند، عملکرد مجاری ادراری دچار اختلال شود، یا میکروب‌ها از مکانیسم‌های دفاعی موضعی فرار کنند.

سیستم ایمنی جلدی

پوست شامل دو لایه عمده است اپیدرم خارجی عمدتاً از سلول‌های اپی‌تلیال تشکیل شده که توسط یک غشای پایه نازک جدا شده است، لایه درم زیرین از بافت همبند و ضمائم تخصص یافته مانند فولیکول‌های مو و غدد عرق تشکیل شده است. درون هر دوی این لایه‌ها، انواع مختلف سلول‌ها و محصولات آنها سیستم ایمنی جلدی را تشکیل می‌دهند که سد فیزیکی و عملکردهای دفاعی ایمنی فعال علیه میکروب‌ها را فراهم می‌آورند (شکل ۹-۱۴). پوست یک فرد بالغ حدود ۲ متر مربع است و دومین سد بزرگ بدن علیه میکروب‌های محیطی و سایر مواد بیگانه است. پوست به دلیل استقرار در خارجی‌ترین بخش بدن، به صورت طبیعی توسط میکروب‌های بسیاری کلونیزه شده و به وفور توسط ضربه و سوختگی‌ها آسیب می‌بیند. بنابراین پوست یک درگاه شایع ورود طیف وسیعی از میکروب‌ها و سایر مواد بیگانه است و محل بسیاری از پاسخ‌های ایمنی می‌باشد.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو در پوست

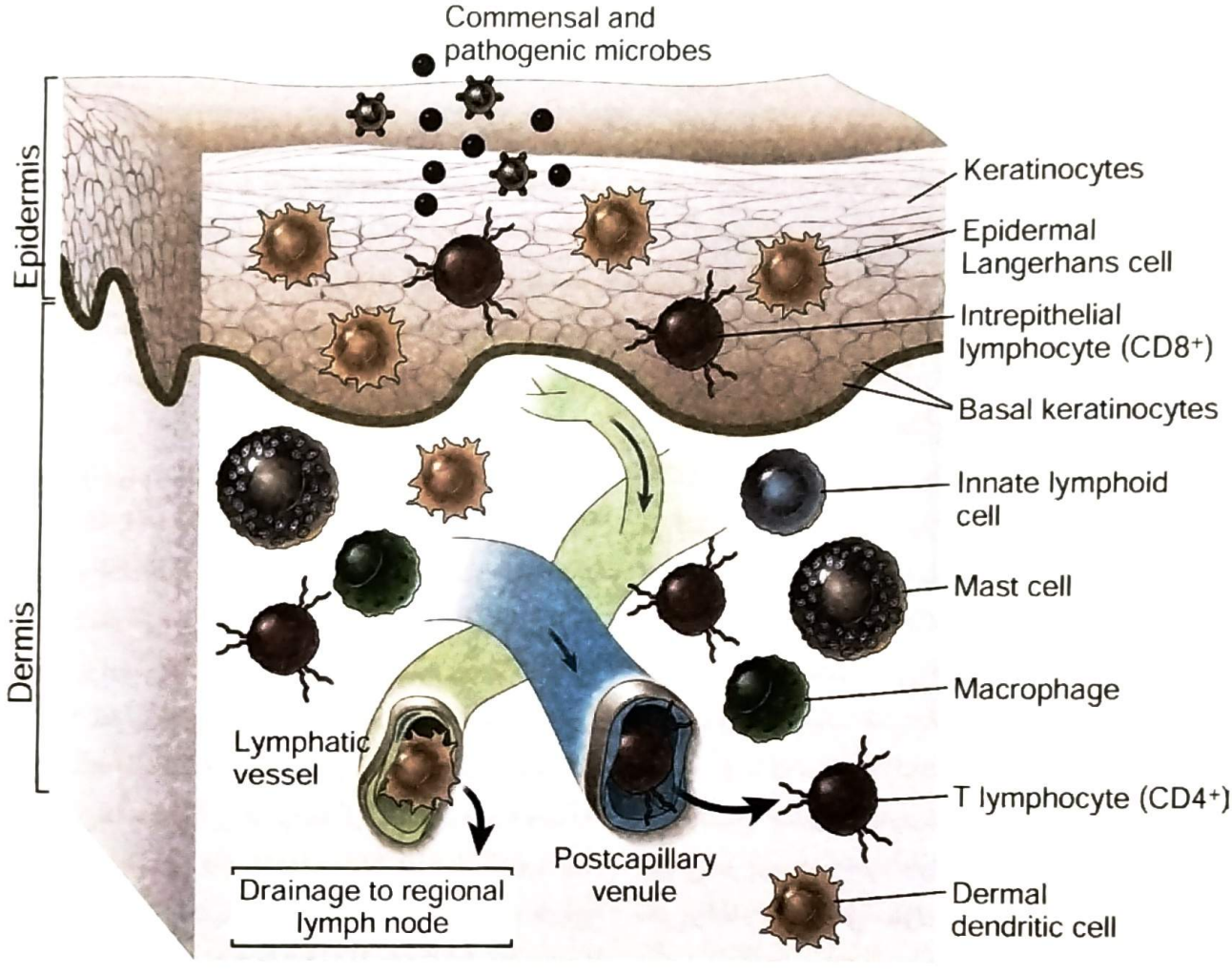
اپیدرم یک سد فیزیکی در برابر تهاجم میکروبی فراهم می‌کند. اپیدرم از لایه‌های متعدد اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق تشکیل شده است که تقریباً به طور کامل از سلول‌های اپی‌تلیال تخصص یافته‌ای به نام کراتینوسیت‌ها ساخته شده‌اند. لایه بازال کراتینوسیت‌ها به داخل غشای پایه لنگر انداخته، مرتباً در حال تکثیر بوده و سلول‌های تولیدشده در حال بلوغ به سمت بالا جابجا شده و جهت تشکیل لایه‌های متعدد مختلف، تمایز می‌یابند. در لایه بالایی، که استراتوم کورنئوم (stratum corneum) نامیده می‌شود، سلول‌ها متحمل مرگ برنامه‌ریزی شده می‌گردند و بنابراین یک سد

نفوذپذیر غنی از کراتین و چربی را تشکیل می‌دهند که برای حفاظت علیه میکروب‌ها و عوامل مضر فیزیکی و شیمیایی مورد نیاز است.

کراتینوسیت‌ها علاوه بر تشکیل یک سد فیزیکی، به صدمات و پاتوژن‌ها با تولید پپتیدهای ضدمیکروبی که میکروب‌ها را می‌کشند و نیز سایتوکاین‌های مختلف که پاسخ‌های ایمنی را پیش می‌برند و تنظیم می‌نمایند، پاسخ می‌دهند. پپتیدهای ضدمیکروبی تولید شده توسط کراتینوسیت‌ها شامل دیفنسین‌ها، S100 و کاتلیسیدین‌ها هستند (فصل ۴ را ببینید). سایتوکاین‌های تولید شده به وسیلهٔ کراتینوسیت‌ها شامل TNF، TSLP، IL-1، IL-6، IL-18، IL-25 و IL-33 هستند که التهاب را گسترش می‌دهند، GM-CSF که موجب تمایز و فعال‌شدن سلول‌های دندریتیک در اپیدرم می‌گردد (بعداً بحث می‌شود) و IL-10 که پاسخ‌های ایمنی را کنترل می‌نماید. کراتینوسیت‌ها کموکاین CCL27 تولید می‌کنند که در فراخوانی لنفوسیت‌های بیان‌کننده CCR10 شرکت می‌کنند. بروز دیفنسین‌ها، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها توسط کراتینوسیت‌ها به وسیلهٔ پذیرنده‌های ایمنی ذاتی شامل TLR ها و NLR ها القا می‌شود (فصل ۴ را ببینید). کراتینوسیت‌ها در پوست طبیعی به صورت ذاتی pro-IL-1β و pro-IL-18 را تولید می‌کنند. محرک‌هایی مانند تشعشع فرابنفش اینفلامازوم‌ها را جهت پردازش این پیش سایتوکاین‌ها فعال می‌کند تا فرم فعال آنها تولید شود. این موضوع پاسخ التهابی به سوختگی ناشی از نور خورشید را توجیه می‌کند. در موش‌ها زمانی که مسیرهای انتقال سیگنال مرتبط با پاسخ‌های التهابی مانند مسیرهای NF-κB (nuclear factor κB) و STAT3 (signal trnsducer and activator of transcription 3) به صورت ژنتیکی فقط در کراتینوسیت‌ها فعال می‌شوند، بیماری‌های التهابی پوست ایجاد می‌گردند که نشان‌دهندهٔ توانایی کراتینوسیت‌ها برای عمل‌کردن به عنوان بازیگران اصلی پاسخ‌های ایمنی جلدی می‌باشد.

پاسخ ایمنی ذاتی به پاتوژن‌هایی که از سد اپیدرم عبور می‌کنند به وسیلهٔ ماکروفاژها، ماست‌سل‌ها و ILCها در درم آغاز می‌شود. همان‌گونه که برای دیگر بافت‌ها توضیح داده‌ایم، سلول‌های نگهبان (sentinel) مقیم بافت مانند ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها، TLRها و دیگر پذیرنده‌های ذاتی شناسایی کننده الگو را بیان می‌کنند و با ترشح سایتوکاین‌های التهابی و واسطه‌های لیپیدی به الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) و الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) پاسخ می‌دهند. سلول‌های لنفوئیدی ذاتی به وسیلهٔ سایتوکاین‌های ترشح شده از کراتینوسیت و سلول‌های نگهبان فعال می‌شوند و به نوبه خود سایتوکاین‌های التهابی را ترشح می‌کنند که نوع پاسخ‌های التهابی را که به دنبال آن اتفاق می‌افتد، تحت تأثیر قرار می‌دهند. به عنوان مثال TSLP، IL-25 و IL-33 مشتق از کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی نوع ۲ (ILC2s) را فعال می‌کنند و سپس ILC2ها، IL-5 را ترشح می‌کنند که التهاب ائوزینوفیلی را افزایش می‌دهد. تولید IL-18 از کراتینوسیت و سلول‌های نگهبان، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی نوع یک (ILC1s) را فعال می‌کند تا IFNγ ترشح کنند، که باعث افزایش دفاع با واسطه ماکروفاژ می‌شود. سلول‌های دندریتیک نقش نگهبانی مهمی نیز در پوست ایفاء می‌کنند که بعداً با جزئیات بیشتر بحث می‌شود.

چندین جمعیت سلول‌های دندریتیک به صورت طبیعی در پوست وجود دارند و در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آغاز پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌های محیطی و میکروبی، که از طریق پوست وارد بدن شده‌اند، شرکت می‌کنند. در اپیدرم فراوانترین سلول‌های دندریتیک، سلول‌های لانگرهانس هستند (شکل ۵-۲ را ببینید) که پذیرندهٔ لکتین نوع C به نام لانگرین (Langerin) (CD207) را بیان کرده و گرانول‌های بیربک (Birbeck) فراوانی در سیتوپلاسم خود دارند. سلول‌های لانگرهانس در طی تکامل جنینی در پوست ساکن می‌شوند و از نظر تکاملی بیشتر به سایر ماکروفاژهای مقیم بافت مرتبطند تا DCهای معمولی. زوائد سلول‌های لانگرهانس یک شبکه تورمانند متراکم بین کراتینوسیت‌های اپیدرم تشکیل می‌دهند. در درم سلول‌های دندریتیک بیان‌کننده لانگرین به شکل نسبتاً پراکنده‌ای وجود دارند که در موش‌ها CD103 و در انسان‌ها CD141 را بروز می‌دهند و رده مجزایی از سلول‌های لانگرهانس می‌باشند. هر کدام از این جمعیت‌های سلول‌های دندریتیک پذیرنده‌های شناسایی الگوی ذاتی برای PAMPها و همچنین برای DAMPهای مشتق از سلول‌های آسیب دیده را بیان می‌کنند. سلول‌های دندریتیک



شکل ۹-۱۴. اجزای سلولی سیستم ایمنی جلدی. اجزای اصلی سیستم ایمنی جلدی نشان داده شده در این دیاگرام شماتیک شامل کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس و لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال است، همگی در اپیدرم قرار گرفته و لنفوسیت‌های T، سلول‌های لنفوییدی ذاتی، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها در درم قرار دارند.

با ترشح سایتوکاین‌های التهابی به این لیگاندها پاسخ می‌دهند.

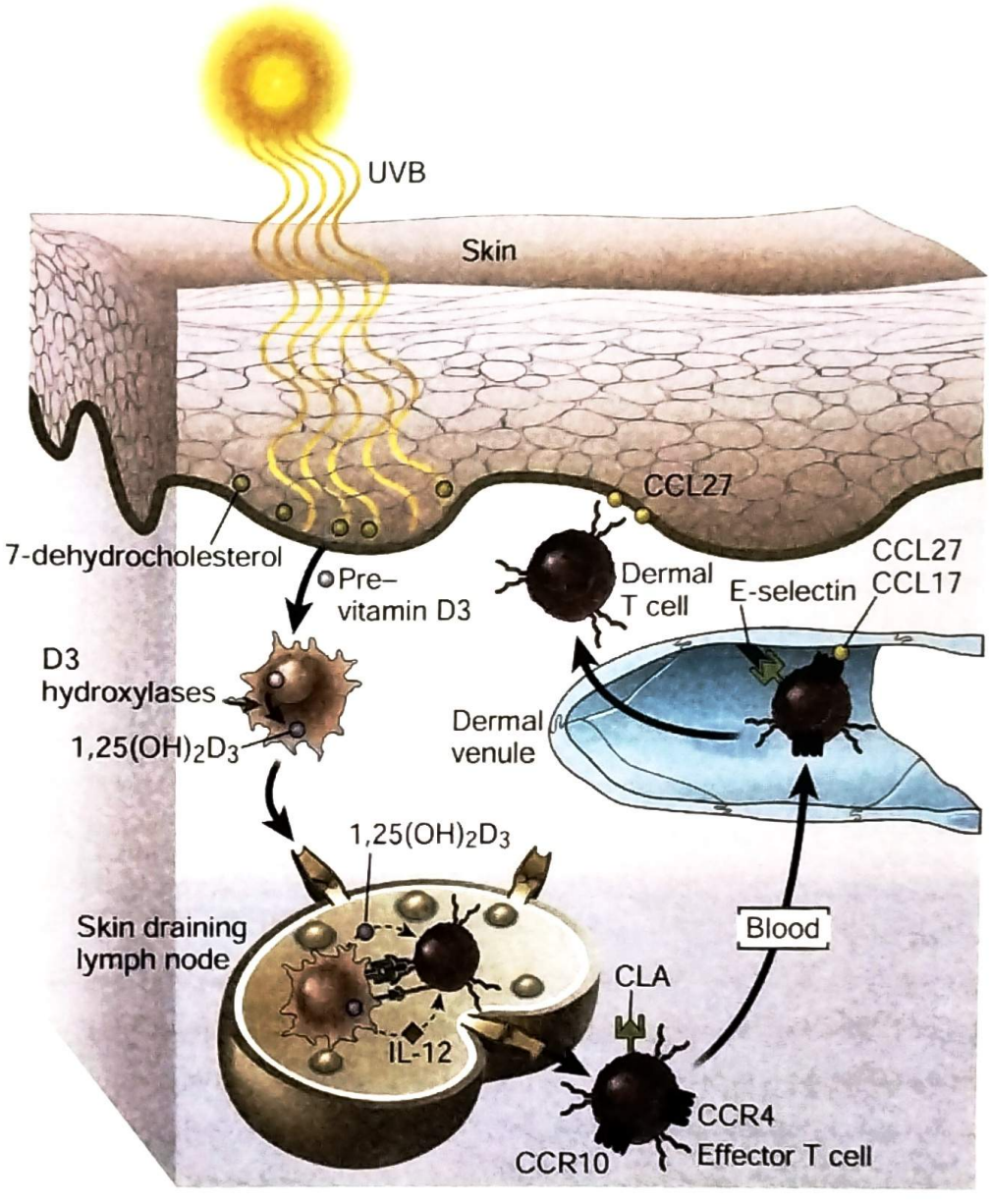
سلول‌های لانگرهانس اپیدرم و سلول‌های دندریتیک درم، هر دو آنتی‌ژن‌های پروتئینی را برداشت کرده، آنها را به صورت پپتید پردازش و به سمت گره‌های لنفاوی درناژ کننده مهاجرت می‌کنند، جایی که کمپلکس پپتید- MHC را به سلول‌های T بکر عرضه می‌دارند (فصل ۶ را ببینید). مشارکت زیر گروه‌های مختلف سلول‌های دندریتیک پوست در آغاز انواع مختلف پاسخ‌های سلول T به طور کامل مشخص نیست. مدل‌های موشی تولید شده‌اند که در آنها زیرگروه‌های به خصوصی از سلول‌های دندریتیک حذف می‌شوند و این مدل‌ها نشان می‌دهند که برای فعال‌شدن پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T و $CD8^+$ علیه بسیاری از انواع آنتی‌ژن‌های موجود در پوست، احتیاجی به سلول‌های لانگرهانس موش نیست ولی به نظر می‌رسد که آنها نقش مهمی در پاسخ‌های Th17 به پاتوژن‌های خارج سلولی و در تولرانس به برخی آنتی‌ژن‌های پوستی ایفاء می‌کنند. سلول‌های cDC1 بیان کننده لانگرین در موش‌ها و انسان‌ها برای عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $CD8^+$ T بکر مورد نیاز می‌باشند.

پوست طبیعی انسان حاوی سلول‌های T بسیاری است که ۹۵٪ آنها فنوتیپ خاطره‌ای دارند. پوست انسان

دارای حدود ۲×۱۰^{۱۰} سلول T در کل پوست است. حدود ۹۸٪ از این سلول‌های T در درم و ۲٪ از آنها لنفوسیت‌های داخل اپیدرم هستند. لنفوسیت‌های T درم (هر دو نوع سلول $CD4^+$ و $CD8^+$) بـه صـورت غـالب در مـجاورت عـروق خـونی و فولیکول‌های مو قرار دارنـد. بـیشتر ایـن سـلول‌های T درم سلول‌های خاطره مقیم بافت تولید شده در گره‌های لنفاوی در طی عفونت‌های قبلی پوست مـی‌باشند کـه بـعداً بـه درون پوست لانه‌گزینی کرده و برای مدت زمانی طـولانی، بـدون بازگردش در پوست باقی مانده‌اند. تعداد کمی از هر دو نـوع سلول T خاطره مقیم $CD4^+$ و $CD8^+$ در اپیدرم حضور دارند و اینتگرین CD103 را بیان می‌کنند که به لیگاندهای روی سـلول‌های اپـی‌تلیال مـتصل شـده و بـاعث نگـه‌داشـتن سلول‌های T در پوست می‌شوند. هـمهٔ ایـن سـلول‌های T خاطره مقیم زمانی کـه تـوسط آنـتی‌ژن‌ها فـعال مـی‌شوند، عملکرد اجرایی قوی نشـان مـی‌دهند و شـامل سـلول‌های $CD4^+$ از هر زیر گروه T یاریگر اصلی Th1، Th2، Th17 و Treg می‌باشند. سلول‌های Th1 و Th17 برای دفاع میکروبی علیه به ترتیب میکروب‌های داخل سلولی و خارج سلولی مهم می‌باشند (همانند دیگر بافت‌ها). دو سایتوکاین اصلی Th17، یعنی IL-17 و IL-22 بروز دیـفنسین‌ها و کـاتلیسیدین‌ها را توسط کراتینوسیت‌ها القا می‌کنند و IL22 تکثیر سلول‌های اپیدرمی را القا می‌کند. بالعکس سایتوکاین‌های Th2، IL-4 و IL-13، تولید دیفنسین و کاتلیسیدین را سرکوب می‌کنند که می‌تواند باعث عفونت در بیماری‌های پوستی ناشی از Th2 شود. سلول‌های $T\gamma\delta$ درم ممکن است یک مـنبع IL-17 در برخی بیماری‌های التهابی مزمن پوست باشد.

سلول‌های T در پوست مولکول‌های لانه‌گزینی را بارز می‌کنند که مـهاجرت آنـها را بـه خـارج از عـروق کوچک درم هدایت مـی‌کنند (شکـل ۱۰-۱۴). مـهاجرت سلول‌های T مجری یا خاطره به داخل پوست بستگی به بروز آنتی‌ژن لنفوسیتی جلدی (CLA) روی سلول‌های T دارد، که یک واحد کربوهیدرات متصل‌شونده بـه E-selectin است و روی گلیکوپروتئین‌های مختلف غشای پلاسمایی سلول‌های اندوتلیال وجود دارد. عـلاوه بـر آن بـروز CCR4، CCR8 و CCR10 بـر سـطح سـلول‌های T، کـه بـه تـرتیب بـه کموکاین‌های CCL17، CCL1 و CCL27 متصل می‌شوند، برای نـقل و انـتقال سـلول T بـه پـوست مـورد نـیاز است.

خصوصیات لانه‌گزینی سلول‌های T در پوست در فعال‌شدن آنها در گره‌های لنفی درناژکننده پوست طی فرآیـندی رقـم می‌خورد که مشابه با فرآیند تعهد خصوصیات لانـه‌گـزینی سلول‌های T روده‌ای در گره‌های لنفی مزانتریک، (همانطور که در ابتدای فصل بحث شد) است. زمانی که سلول‌های T بکر آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده توسط سلول‌های دندریتیک را در گـره‌های لـنفی درنـاژکننده پـوست شـناسایی مـی‌کنند، سیگنال‌هایی را از سلول‌های دندریتیک دریافت می‌کنند که نه تنها تکثیر و تمایز آنها را به سلول‌های T مـجری القـاء می‌کنند، بلکه بیان مولکول‌های لانه‌گزینی در پوست نظیر CLA، CCR4، CCR8 و CCR10 را نیز القـاء مـی‌نمایند. جالب است که به نظر می‌رسد آفـتاب و ویـتامین D نـقش مهمی در مهاجرت سلول T به پوست دارند مشابه با نقشی که ویـتامین A و مـتابولیت آن رتـینوئیک اسـید در مـهاجرت لنـفوسیت‌ها بـه روده دارنـد. اشـعهٔ UVB در آفـتاب روی ۷ـ دهیدروکلسترول ساخته شده در لایه بازال اپیدرم اثر کرده، آن را به پیش‌ساز ویتامین D_3 (D_3 previtamin) تـبدیل مـــی‌کند. ســـلول‌های دنـــدریتیک درم، ویـتامین D_3 هیدروکسیلاز را بیان می‌کنند که پیش‌ساز ویتامین D_3 را به شکل فعال آن $1,25(OH)_2D_3$ تبدیل می‌کنند کـه مـمکن است به صورت آزاد یـا بـه وسـیله سـلول‌های دنـدریتیک مهاجرت کننده، به گره‌های لنفی درناژ کننده پوست مـنتقل شوند. درون گـره لـنفی $1,25(OH)_2D_3$ وارد سـلول‌های T می‌شود که توسط سلول‌های دندریتیک عرضه کننده آنتی‌ژن فعال شده‌اند و به هسته مـهاجرت کـرده و نسـخه‌برداری از CCR10 را القاء می‌کند. اینترلوکین ۱۲ تـولید شـده تـوسط سـلول‌های دنـدریتیک در القـای CLA مشـارکت مـی‌کند. همچنین CCR4 و CCR8 تنظیم افزایشی یافته و اینتگرین لانه‌گزینی روده‌ای $\alpha_4\beta_7$ تنظیم کاهشی می‌یابد، هر دوی این اتـفاقات طـی فـعال‌شدن سـلول‌های T در گـره‌های لـنفی درنـاژکننده پـوست تـوسط سـیگنال‌های نـاشناخته روی می‌دهند. بنابراین، سلول‌های T بکر فعال شده در گره‌های لنفی درنـاژکننده پـوست، بـه سـلول‌های T مـجری تـمایز می‌یابند که ترجیحاً به داخل پوست باز می‌گردند. همچنین $1,25(OH)_2D_3$ ممکن است به صورت موضعی در داخل درم روی سلول‌های T مجری و خـاطره اثـر کـرده و بـا تـنظیم افـزایشـی CCR10 مـهاجرت سـلول‌های T بـه اپـیدرم را



شکل ۱۰-۱۴. خصوصیات لانه‌گزینی لنفوسیت‌های پوست. خصوصیات لانه‌گزینی پوستی لنفوسیت‌های مجری در گره‌های لنفی درناژکننده پوست ایجاد می‌شود، جایی که آنها از پیش‌سازهای بکر متمایز می‌شوند. اشعه‌های ماورای بنفش آفتاب (UVB) تولید ویتامین D را تحریک می‌کنند که بروز CCR10 را القاء می‌کند، IL-12 بروز لیگاند E-selectin، آنتی‌ژن لنفوسیتی پوستی (CLA) را افزایش می‌دهد و سایر سیگنال‌ها بروز CCR4، CCR8 و CCR10 را القاء می‌کنند. این مولکول‌های لانه‌گزینی مهاجرت سلول‌های T مجری به پوست را هدایت می‌کنند.

گسترش می‌دهد و این امر در پاسخ به لیگاند CCR10 یعنی CCL27 که توسط کراتینوسیت‌ها ساخته می‌شود، انجام می‌پذیرد.

بافت‌های مصون از پاسخ‌های ایمنی (Immune Privileged Tissues)

پاسخ‌های ایمنی و التهاب همراه با آنها در بخش‌های خاصی از بدن شامل مغز، چشم، بیضه‌ها، جفت و جنین باعث ایجاد

خطر بالای از دست رفتن مرگبار عملکرد عضو یا شکست تولید مثل می‌شوند. این بافت‌ها که برای محفوظ‌بودن به درجات مختلف از پاسخ ایمنی، تکامل یافته‌اند **محل‌های مصون از پاسخ ایمنی (immune-privileged sites)** نامیده می‌شوند. پیتر مداوار اصطلاح مصونیت ایمنی *(immune privilege)* را در دهه ۱۹۴۰ برای تشریح فقدان پاسخ‌های ایمنی علیه بافت‌های پیوند شده به مغز یا اتاقک قدامی چشم حیوانات آزمایشگاهی ابداع نمود. آنتی‌ژن‌های بیگانه که ممکن است در بیشتر بافت‌ها باعث ایجاد پاسخ ایمنی شوند، اغلب در این محل‌های مصون از ایمنی تحمل می‌شوند. مکانیسم‌های مسئول مصون‌بودن از پاسخ ایمنی بین این بافت‌ها متفاوت بوده و کاملاً شناخته نشده است. برخی از مکانیسم‌ها مشابه مکانیسم‌های تنظیمی در روده و پوست (در ابتدای این فصل بحث شده) و مکانیسم‌های تحمل به خود (در فصل ۱۵ توصیف شده‌اند) می‌باشند.

مصونیت از پاسخ ایمنی در مغز، چشم و بیضه‌ها

مغز

التهاب در مغز می‌تواند منجر به اختلال عملکردی و مرگ نورون‌ها همراه با عواقب فاجعه‌آمیز گردد. ویژگی اصلی مغز که پاسخ‌های التهابی را مختل می‌سازد، وجود سدهای عروقی است که از حرکت سلول‌های التهابی و میکروب‌ها به درون مغز جلوگیری می‌کند. اگر این سدها شکسته شوند، ممکن است پاتوژن‌های رایج پاسخ‌های التهابی قوی را تحریک کنند که موجب آسیب به پارانشیم مغز می‌گردد. سد خونی- مغزی سد عروقی اصلی می‌باشد که شامل لایه اندوتلیالی عروق کوچک با اتصالات محکم بوده که نسبت به بسترهای عروقی دیگر نشت کمتری دارند. علاوه بر این، Pericyteها، که سلول‌های انقباضی (contractile) اطراف لایه اندوتلیال هستند، نیز در محدود کردن حرکت لکوسیت‌های خون و میکروب‌ها به خارج از عروق مغزی نقش کلیدی دارند. به علاوه، مشخص شده است که pericyteهای عروق مغزی می‌توانند پاسخ‌های سلول T را تا حدی از طریق تولید TGF-β و رتینوئیک اسید و القای تمایز سلول T تنظیمی مهار نمایند. ماکروفاژهای اطراف عروقی و سلول‌های گلیال نیز عملکردهای دیگری از سد خونی- مغزی را علیه ورود پاتوژن و عبور و مرور سلول ایمنی فراهم می‌کنند، و حتی اگر سلول‌های T به خارج از عروق مهاجرت کرده باشند، اغلب محدود به یک کاف (cuff) اطراف عروق بوده و به راحتی به اعماق پارانشیم مغز مهاجرت نمی‌کنند. علاوه بر این، سدهای pial (نرم‌شامه مننژ) و اپی‌تلیالی وجود دارند که تحت شرایط نرمال از حرکت لکوسیت‌ها و میکروب‌ها از خون به درون مایع مغزی نخاعی (CSF) و همچنین از CSF به پارانشیم مغز جلوگیری کرده و CSF را از پارانشیم مغزی جدا می‌کنند. با این وجود، هنگامی که پاتوژن‌ها به CSF دسترسی پیدا می‌کنند، ممکن است پاسخ‌های التهابی شدیدی مانند آنچه که در مننژیت باکتریایی اتفاق می‌افتد وجود داشته باشد.

علاوه بر سدهایی که دسترسی ارگانیسم‌های عفونی و سلول‌های ایمنی را به مغز محدود می‌کنند، پاسخ‌های ایمنی ذاتی قوی و آغاز ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌ها در مغز، در مقایسه با سایر بافت‌ها، ممکن است به واسطه مکانیسم‌هایی نسبتاً تضعیف شده باشد. این مکانیسم‌ها شامل مسیرهای انتقال سیگنال مهاری که فعال‌شدن سلول‌های میکروگلیال که ماکروفاژهای اصلی مقیم بافت در مغز هستند را مهار می‌کنند و همچنین کمبود نسبی سلول‌های دندریتیک می‌باشد. آغاز پاسخ سلول T به میکروب در مغز به احتمال زیاد نیازمند انتقال آنتی‌ژن به درون CSF و سپس عروق لنفاوی مننژ می‌باشد که به گره‌های لنفی گردنی تخلیه می‌شوند.

برخلاف تصورات معمول در رابطه با مصونیت از پاسخ ایمنی، شواهدی وجود دارد که مراقبت ایمنی (immune surveillance) علیه میکروب‌ها در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) رخ می‌دهد. برای مثال، فراوانی برخی از عفونت‌های فرصت‌طلب داخل مغز به شدت در بیماران با ایمنی سرکوب شده افزایش می‌یابد. یک مثال آن فعال‌شدن ویروس نهفته JC در بیماران مبتلا به سرکوب ایمنی اولیه، اکتسابی و یا القا شده با دارو می‌باشد که منجر به یک بیماری به فرم یکسان کشنده در CNS به نام لوکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده (progressive multifocal leukoencephalopathy) (PML) می‌گردد. یکی از داروهایی که با افزایش ریسک ابتلا به PML مرتبط است، منوکلونال آنتی‌بادی می‌باشد که مهاجرت وابسته به اینتگرین منوسیت

و سلول T را به درون مغز مهار می‌کند که در درمان بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس و IBD استفاده می‌شود. این مشاهده نشان می‌دهد که تردد سلول T یا منوسیت به درون مغز برای تحت کنترل قراردادن ویروس‌های نهفته ضروری می‌باشد و استدلال می‌شود که مغز یک محل مصون از پاسخ ایمنی سخت‌گیرانه نیست.

چشم

بینایی، که برای بقای اکثر مهره‌داران ضروری است، می‌تواند به آسانی توسط التهاب داخل چشم مختل شود. ویژگی‌های آناتومیک و فیزیولوژیک مختلفی جهت کاهش احتمال پاسخ‌های ایمنی و التهاب در چشم تکامل یافته‌اند. بسیاری از این ویژگی‌ها مشابه مواردی هستند که در مغز موجب مصونیت از پاسخ ایمنی می‌گردند. شبکیه چشم از نظر آناتومیکی گسترشی از CNS بوده و توسط سد خونی- شبکیه‌ای که بسیاری از خصوصیات دیوارع عروقی آن مشابه با سد خونی- مغزی می‌باشد، حفاظت می‌شود. اتاقک قدامی چشم (anterior chamber) یک فضای پرشده از مایع بین قرنیه شفاف در جلو و عنبیه و عدسی در پشت می‌باشد. التهاب در این اتاقک می‌تواند منجر به کدرشدن (opacification) قرنیه شفاف و عدسی شود که با از دست رفتن بینایی همراه است. مایع موجود در این فضا، به نام aqueous humour از لحاظ بیوشیمیایی مشابه با CSF بوده و از نظر دسترسی به سیستم ایمنی مشابه با لنف می‌باشد که به وریدها یا به درون سیستم لنفاوی ملتحمه تخلیه می‌شود. باوجود این دسترسی، اتاقک قدامی یک چشم طبیعی درجه قابل توجهی از مصونیت از پاسخ ایمنی را حفظ می‌نماید. ویژگی‌های آناتومیک اتاقک قدامی که با مصونیت از ایمنی در ارتباط است شامل اتصالات محکم لایه اپی‌تلیال و مقاومت به نشت از عروق خونی در بافت‌های مجاور اتاقک قدامی و ماهیت بدون عروق‌بودن قرنیه می‌باشد. فاکتورهای محلول متعددی با ویژگی‌های ضدالتهابی و سرکوب‌کننده ایمنی در مایع اتاقک قدامی (aqueous humor)وجود دارد که شامل نوروپپتیدها(هورمون محرک آلفاملانوسیت، پپتید vasointestinal و سوماتوستاتین)، TGF-β و ایندول آمین ۲ و ۳ـ دی‌اکسیژناز (IDO که بعداً بحث می‌شود) می‌باشند. سلول‌های پوشاننده اتاقک قدامی شامل اپی‌تلیوم عنبیه و اندوتلیوم به صورت مداوم لیگاند FAS و PD-L1 را بارز می‌کنند که به ترتیب می‌توانند مرگ را در سلول‌های T القا کرده یا آنها را غیرفعال کنند.

یک علت فرضی جدابودن آنتی‌ژن‌های خودی در چشم این است که تحمل ایمنی علیه این آنتی‌ژن‌ها ایجاد نشده است. این فقدان تحمل هنگامی مشکل‌ساز خواهد بود که ضربه به چشم آنتی‌ژن‌های چشمی را در معرض سیستم ایمنی قرار دهد. یک مثال واضح در این رابطه sympathetic ophtalmia است که در آن تروما به یک چشم باعث آزادشدن آنتی‌ژن‌های چشمی و بیماری خودایمن در هر دو چشم آسیب دیده و سالم می‌شود. احتمالاً اگرچه آنتی‌ژن‌های خودی در چشم سالم، در دسترس سیستم ایمنی خارج چشمی برای القای خودایمنی یا تحمل نیستند، ولی زمانی که یک چشم آسیب دیده است، سلول‌های مجری ایمنی فعال شده و نیز آنتی‌بادی‌هایی که در محیط و در زمان آسیب به یک چشم تولید شده‌اند به چشم سالم نیز دسترسی پیدا کرده و باعث آسیب آن می‌شوند.

یک پدیده تجربی به نام انحراف ایمنی مرتبط با اتاقک قدامی (anterior chamber-associated immune deviation) هنگامی رخ می‌دهد که یک آنتی‌ژن در اتاقک قدامی چشم موش قرار بگیرد و منجر به ایجاد تحمل ایمنی سیستمیک به آن آنتی‌ژن شود. پدیده مشابهی نیز در رابطه با زمانی که آنتی‌ژن در مغز قرار بگیرد تعریف شده است. مکانیسم‌های مختلف متعددی برای این فرآیند پیشنهاد شده‌اند اما ارتباط این پدیده با مصونیت از پاسخ ایمنی نامشخص است.

بیضه‌ها

مصونیت از پاسخ ایمنی در بیضه‌ها باعث محدودشدن التهابی می‌شود که می‌تواند باروری مرد را مختل نماید. بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی در بیضه بالغین برای اولین بار در هنگام بلوغ، پس از تکامل یک سیستم ایمنی متعهد بارز می‌شوند. بنابراین بعید است که لنفوسیت‌های اختصاصی علیه این آنتی‌ژن‌ها در طول تکامل حذف شده باشند. بنابراین مصونیت ایمنی در بیضه نیز ممکن است از خودایمنی پیشگیری کند. همانند چشم و مغز، بیضه نیز دارای یک سد خونی بافتی می‌باشد که تحویل سلول‌ها و مولکول‌ها

را به جایگاه‌های اسپرماتوژنز محدود می‌کند. این سد از سلول‌های اندوتلیال تشکیل نشده است، در عوض توسط سلول‌های سرتولی که لایه خارجی توبول‌های seminiferous را می‌پوشاند به وجود مده است؛ توبول‌هایی که اسپرماتوژنز در آنجا صورت می‌گیرد. محیط هورمونی بیضه که غنی از اندروژن‌هاست دارای اثر ضدالتهابی روی ماکروفاژها می‌باشد. TGF-β توسط سلول‌های لایدیگ (Leydig)، سرتولی و پری‌توبولار ترشح می‌شود و احتمالاً در سرکوب ایمنی موضعی نقش دارد.

ایمنی در جنین و نوزاد پستانداران

مصونیت از پاسخ ایمنی جنین پستانداران

جنین پستانداران eutherian (پستانداران دارای جفت) ژن‌های به ارث رسیده پدری را بیان می‌کنند که برای مادر بیگانه هستند، اما جنین به طور طبیعی توسط مادر رد نمی‌شود. در واقع، جنین یک آلوگرافت طبیعی است که از رد پیوند محافظت می‌شود (رد پیوند آلوگرافت در فصل ۱۷ بحث می‌شود). واضح است که مادر در طول بارداری در معرض آنتی‌ژن‌های جنینی قرار می‌گیرد زیرا آنتی‌بادی‌های مادری علیه مولکول‌های MHC پدری به راحتی قابل تشخیص هستند. واضحاً فشار انتخابی قوی منجر به تکامل مکانیسم‌هایی شده است که جنین را از سیستم ایمنی مادری محافظت می‌کنند که به اصطلاح تحمل جنینی نامیده می‌شود؛ این مکانیسم‌ها هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. چندین ویژگی سدی و مولکولی استثنایی و متفاوت جفت و سرکوب ایمنی موضعی احتمالاً در این فرآیند دخالت دارند.

جایگاه آناتومیک جنین یک فاکتور مهم در جلوگیری از ردشدن آن می‌باشد. برای مثال حیوانات باردار قادرند که آلوگرافت‌های هم‌ژن (syngeneic) با جنین را که در نواحی خارج رحمی کاشته شده‌اند، شناسایی کنند و آنها را بدون کم‌کردن بقای جنین داخل رحم، رد کنند. بلاستوسیست‌های جنینی کاملاً آلوژنیک که فاقد ژن‌های مادری هستند می‌توانند با موفقیت در یک مادر باردار یا باردار کاذب تکامل یابند. بنابراین هیچ کدام از ژن‌های خاص پدر و مادر برای بقای جنین ضروری نیستند. هایپرایمونیزه کردن مادر با سلول‌های دارای آنتی‌ژن‌های پدری، رشد جفت و جنین را مختل نمی‌کند.

شکست رد جنین سبب جلب توجه محققین به ناحیه تماس فیزیکی بین مادر و جنین شده است. بافت‌های جنینی جفت که دقیقاً در تماس با مادر هستند از تروفوبلاست‌های عروقی که جهت تبادل گاز و تأمین مواد غذایی با خون مادر در تماس هستند، یا تروفوبلاست‌های محل لانه‌گزینی، که به صورت منتشر در لایه پوشاننده رحم (دسیدوا) برای اتصال جفت به مادر نفوذ می‌کنند، تشکیل شده است.

یک توضیح ساده برای بقای جنین این است که سلول‌های تروفوبلاست مولکول‌های MHC پدری را بیان نمی‌کنند. مولکول‌های کلاس II روی سلول‌های تروفوبلاست مشخص نشده‌اند. در موش‌ها سلول‌های تروفوبلاست لانه‌گزین (اما نه تروفوبلاست عروقی) مولکول‌های MHC کلاس یک پدری را بیان می‌کنند. در انسان‌ها شرایط می‌تواند بسیار پیچیده‌تر باشد چرا که سلول‌های تروفوبلاست عمدتاً یک مولکول کلاس I غیر پلی‌مورف به نام HLA-G را بیان می‌کنند. این مولکول ممکن است در حفاظت سلول‌های تروفوبلاست از لیز با واسطهٔ سلول‌های NK مادری دخیل باشد. زیرگروه خاصی از سلول‌های NK به نام سلول‌های NK رحمی نوع اصلی لنفوسیت‌های موجود در محل لانه‌گزینی (implantation site) را تشکیل می‌دهند و تولید اینترفرون گاما (IFN-γ) توسط این سلول‌ها برای تکامل دسیدوآ ضروری است. مسیری که در آن سلول‌های NK رحمی تحریک می‌شوند و نیز نقش آنها در پاسخ‌های مادری به آلوآنتی‌ژن‌های جنینی، شناخته نشده است. حتی اگر سلول‌های تروفوبلاست مولکول‌های MHC کلاسیک را بیان کنند آنها ممکن است فاقد مولکول‌های کمک محرک بوده و نتوانند به عنوان سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن عمل کنند.

دسیدوای رحم ممکن است محلی باشد که در آن پاسخ‌های ایمنی از لحاظ عملکردی مهار می‌شوند. در حمایت از این ایده مشاهداتی وجود دارد که نشان می‌دهد دسیدوای موش بسیار مستعد عفونت با *لیستریا منوسایتوژنز* است ولی نمی‌تواند یک پاسخ افزایش حساسیت تأخیری ایجاد کند. اساس مصونیت ایمنی واضحاً تنها یک سد آناتومیک ساده نیست زیرا خون مادر در تماس وسیع با سلول‌های تروفوبلاست است. بیشتر احتمال دارد که سد ایمنی به وسیلهٔ مهار عملکردی مرتبط با چندین مکانیسم

ایجاد شود.

تحمل مادری به جنین ممکن است توسط سلول‌های Treg میانجیگری شود. شواهد تجربی پیشنهاد می‌کنند که سلول‌های Treg از واکنش‌های ایمنی علیه آنتی‌ژنهای پدری که در مادر بارز نمی‌شوند، پیشگیری می‌کنند. در موش آنتی‌ژن‌های جنینی، سلول‌های $FOXP3^+$ Treg با عمر طولانی را القاء می‌کنند و تخلیه این سلول‌ها باعث از دست رفتن جنین می‌شود. در طی بارداری، سلول‌های Treg دسیدوایی و سیستمیک در مادر افزایش می‌یابند و Tregها در جنین به مقدار فراوان وجود دارند. در حقیقت، پستانداران Eutherian یک تغییر با واسطهٔ ترانسپوزون را در یک توالی تنظیمی ژن *FOXP3* ایجاد کرده‌اند که امکان تولید پایدار Treg محیطی توسط این پستانداران را فراهم می‌کند. این ناحیه تنظیمی *FOXP3* در مهره‌داران اولیه یا حتی در پستانداران Metatherian مانند کانگورو و Wallabies، که بچه‌های خود را حمل می‌کنند، وجود ندارد. نقش Treg در بارداری انسان تحت بررسی فعال می‌باشد که آیا این امکان وجود دارد که نقص Treg اساس سقط‌های مکرر خودبخودی باشد.

پاسخ‌های ایمنی به جنین ممکن است توسط غلظت‌های موضعی تریپتوفان و متابولیت‌های آن در دسیدوا تنظیم شود، که از پاسخ‌های سلول T جلوگیری می‌کنند. آنزیم ایندول آمین ۲ و ۳ـ دی‌اکسیژناز (IDO) در جفت ساخته شده و تریپتوفان را کاتابولیزه می‌کند و یک محصول فرعی به نام کینورنین را به وجود می‌آورد. تریپتوفان برای سلول‌های در حال تکثیر نظیر لنفوسیت‌ها ضروری است و کینورنین برای این سلول‌ها سمی می‌باشد. این مشاهدات منجر به این فرضیه شد که پاسخ‌های سلول T به جنین به دلیل پائین نگه داشتن سطح تریپتوفان دسیدوا و یا سطح بالای متابولیت‌های سمی تولید شده توسط IDO، به صورت طبیعی متوقف می‌شود.

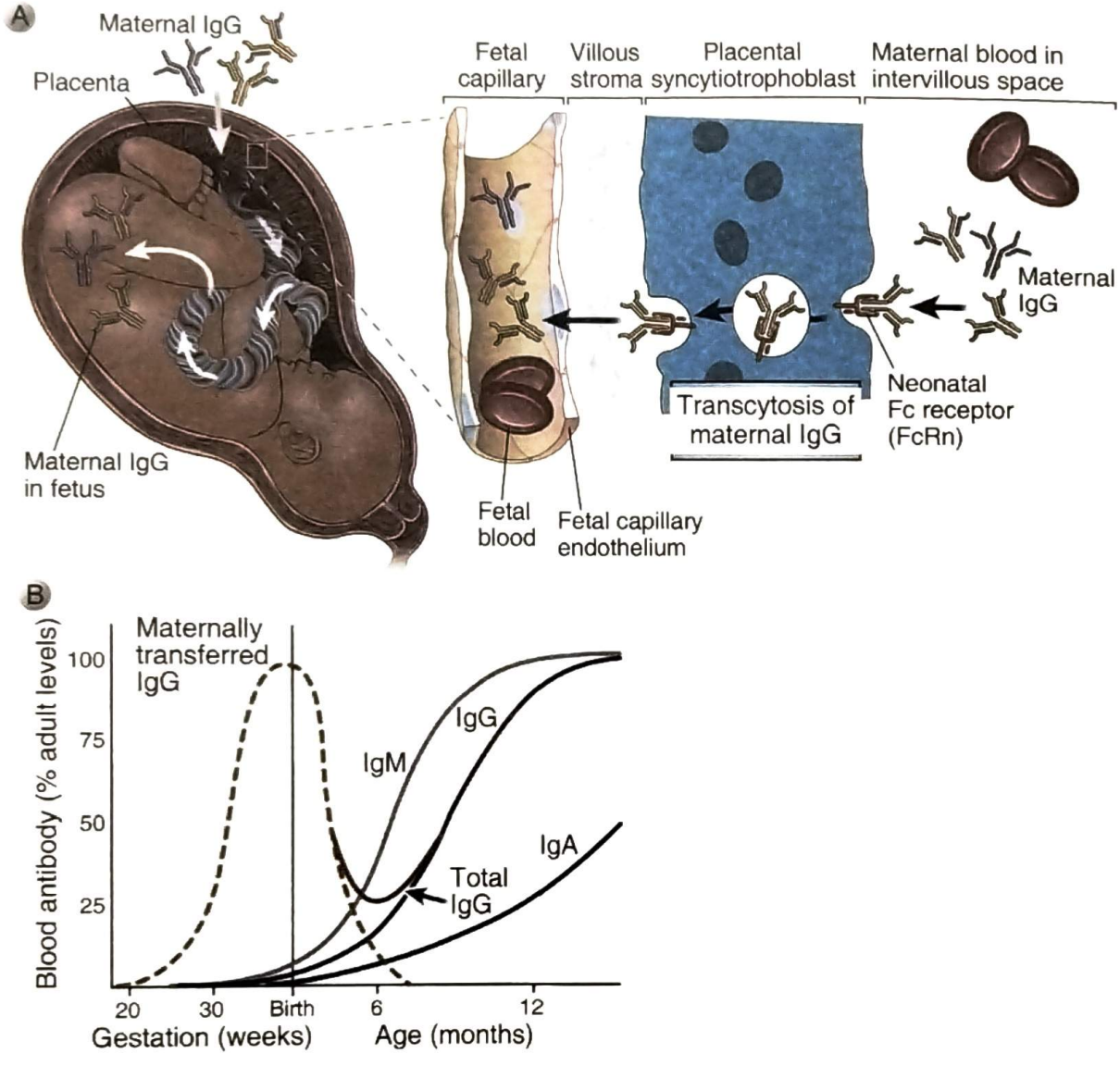
چندین مکانیسم دیگر ممکن است باعث تضعیف پاسخ ایمنی مادر نسبت به جنین شوند، این مکانیسم‌ها عبارتند از بروز FASL توسط سلول‌های تروفوبلاست جنینی که آپوپتوز را در لنفوسیت‌های مادری فعال شده که FAS را بیان می‌کنند، القاء می‌نماید و القای سلول‌های دندریتیک تولروژنیک در پاسخ به گالکتین ـ ۱ بیان شده در دسیدوا که سبب تسهیل تولید Treg می‌شوند.

ایمنی غیرفعال (Passvie) در جنین و نوزاد

جنین و نوزاد پستانداران قادر به ساختن آنتی‌بادی‌های IgG خود نیستند، اما آنها به وسیله IgG مادری انتقال یافته از طریق جفت به داخل جریان خون جنین و از طریق IgA موجود در شیر مادر بلعیده شده توسط نوزاد بر علیه عفونت‌ها محافظت می‌شوند. انتقال IgG مادری از جفت از طریق پذیرنده Fc نوزادی اختصاصی IgG [neonatal Fc receptor] (FcRn) میانجی‌گری می‌شود. این پذیرنده بر روی سلول‌های syncytiotrophoblast پرزهای جفت که سدی بین بافت‌های مادر و جنین ایجاد می‌کنند، بارز می‌شود. FcRn به IgG در خون مادر که در فضاهای بین پرزی (intervillous) وجود دارد متصل شده و این پذیرنده ترانسیتوز IgG را به سمت جنینی syncytiotrophoblast میانجی‌گری می‌کند و در آنجا IgG به استرومای پرزی آزاد می‌گردد. سپس IgG از بین اندوتلیوم مویرگ جنینی به درون جریان خون جنین منتقل می‌شود (شکل ۱۱A-۱۴). بنابراین، یک نوزاد اساساً دارای آنتی‌بادی‌های IgG مشابه با مادر می‌باشد. سطح حفاظتی IgG مادری تقریباً شش ماه حفظ می‌گردد، پس از آن، اکثریت IgG گردش خون توسط کودک ساخته می‌شود (شکل ۱۱B-۱۴). این دوره گذار، زمان افزایش مستعدشدن نوزادان به عفونت است چراکه آنها سلول‌های B خاطره تجمع یافته و پلاسماسل‌های با عمر طولانی را از عفونت‌های پیشین نخواهند داشت. انتقال داخل اپی‌تلیالی IgA مادری به درون شیر مادر به پذیرنده Poly-Ig که قبلاً در این فصل شرح داده شد، بستگی دارد و IgA بلعیده شده می‌تواند ارگانیسم‌های بیماری‌زایی را که در روده نوزاد کلونیزه می‌شوند خنثی کند.

خلاصه

- سیستم ایمنی ناحیه‌ای شامل سیستم‌های معدی ـ روده‌ای، تنفسی و پوست، مجموعه‌های تخصص یافته‌ای از سلول‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو در نواحی آناتومیک مشخص می‌باشند که اعمال حفاظتی و تنظیمی منحصر به این نواحی را انجام می‌دهند.



شکل ۱۱-۱۴. ایمنی جنینی و نوزادی به واسطه انتقال غیرفعال IgG (passvie) مادری. A. IgG از خون مادر موجود در فضاهای بین پرزی (intervillous) جفت، از بین سلول‌های ترفوبلاست سینسیشیال (syncytial) از طریق پذیرنده Fc نوزادی (FcRn) انتقال می‌یابد و سپس از بین سلول‌های اندوتلیال عروق جنینی به جریان خون جنین منتقل می‌شود. **B.** سطوح ایمونوگلبولین سرمی در جنین و نوزاد. نوزاد بلافاصله پس از تولد شروع به ساختن IgG می‌کند، اما از دست رفتن IgG مادری و افزایش آهسته در IgG مشتق از نوزاد منجر به یک غلظت کاهش یافته IgG در حدود ۶ ماهگی می‌شود. در اواخر دوره بارداری، جنین شروع به ساخت IgM می‌کند و غلظت IgM در کودک خیلی سریعتر از IgG به سطح بالغین می‌رسد. با این وجود، این IgMها برای محدده وسیعی از میکروب‌هایی که IgGهای مادری قادر به شناخت آنها خواهند بود، اختصاصی نیستند و کودک در زمانی که IgG در کمترین غلظت خود است ریسک بالایی برای عفونت دارد. سطوح IgA نسبت به IgM یا IgG زمان بیشتری طول می‌کشد تا به سطح بالغین برسد، اما IgA مادری در شیر می‌تواند ایمنی غیرفعال روده‌ای را در کودکان شیرخوار فراهم نماید.

- سیستم ایمنی معدی ـ روده‌ای باید با حضور تریلیون‌ها باکتری کومنسال لومن روده به وسیلهٔ جلوگیری از تهاجم آنها و تحمل حضور آنها در لومن روده تطابق پیدا کند، همچنین با شناسایی و پاسخ به ارگانیسم‌های پاتوژنیک نادر با آنها مقابله کند.
- ایمنی ذاتی در سیستم معدی روده‌ای به واسطهٔ سلول‌های پوشاننده اپی‌تلیال مخاطی، که توسط اتصالات بین سلولی محکم مانع تهاجم میکروبی

می‌شوند، ترشح مخاط و تولید مولکول‌های ضدمیکروبی مانند دیفنسین‌ها میانجیگری می‌شود. سلول‌های مجری ایمنی ذاتی در لامینا پروپریا شامل ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، ILCها و ماست‌سل‌ها هستند. لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال شامل سلول‌های $\gamma\delta$ T دفاع علیه میکروب‌های شایع در تماس با سد اپی‌تلیال روده‌ای را فراهم می‌کنند.

- سیستم ایمنی آداپتیو در سیستم روده‌ای شامل مجموعه‌هایی از بافت‌های لنفاوی زیر اپی‌تلیال به نام بافت‌های لنفاوی وابسته به روده (GALT) هستند و شامل لوزه‌های دهانی حلقی، پلاک‌های پیر در ایلئوم و مجموعه‌های مشابه درکولون می‌باشند. سلول‌های M در اپی‌تلیال پوشاننده، آنتی‌ژن‌های لومن روده را نمونه‌برداری کرده و آنها را به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در GALT منتقل می‌کنند. سلول‌های دندریتیک لامینا پروپریا زوائد خود را از طریق سلول‌های اپی‌تلیال پوشاننده روده برای نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های لومن گسترش می‌دهند.
- لنفوسیت‌های B و T مجری که از سلول‌های T بکر در GALT یا گره‌های لنفی مزانتریک تمایز می‌یابند وارد جریان خون شده و به صورت انتخابی به لامینا پروپریای روده باز می‌گردند.
- ایمنی هومورال در سیستم معدی روده‌ای غالباً به صورت ترشح IgA به داخل لومن است جایی که آنتی‌بادی‌ها پاتوژن‌های بالقوه مهاجم را خنثی می‌کنند. سلول‌های B در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک از طریق هر دو مکانیسم مستقل و وابسته به T به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA تمایز می‌یابند و پلاسماسل‌ها به لامینا پروپریای زیر سد اپی‌تلیال مهاجرت کرده و IgA ترشح می‌کنند. IgA دیمر از میان اپی‌تلیوم به واسطهٔ پذیرندهٔ پلی Ig منتقل شده و به داخل لومن آزاد می‌شود. همچنین IgA به داخل شیر مادر ترشح شده و ایمنی غیرفعال در روده شیرخواران تغذیه شده با شیر مادر را میانجی‌گری می‌کند.
- سلول‌های Th17 موجود در دستگاه گوارش IL-17 و IL-22 را ترشح می‌کنند که عملکرد سد اپی‌تلیالی را ارتقاء می‌بخشند. سلول‌های Th2 در دفاع علیه انگل‌های روده‌ای اهمیت دارند. تغییرات در فلور باکتریایی می‌تواند تعادل بین پاسخ‌های زیرگروه‌های سلول‌های T یاریگر مختلف را در روده و به صورت سیستمیک تحت تأثیر قرار دهد.
- پاسخ‌های ایمنی به ارگانیسم‌های کومنسال و آنتی‌ژن‌های غذایی در لومن سیستم روده‌ای به وسیلهٔ بروز انتخابی پذیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو بر سطوح قاعده‌ای- جانبی سلول‌های اپی‌تلیال مفروش‌کننده و تولید سلول‌های Treg که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را سرکوب می‌کنند، به حداقل رسیده‌اند. TGF-β، IL-10 و IL-2 برای حفظ هموستاز ایمنی در جدار روده ضروری هستند. تحمل سیستمیک به برخی آنتی‌ژن‌ها را می‌توان با خوراندن آنتی‌ژن‌ها به موش‌ها القاء کرد، پدیده‌ای که به نام تحمل دهانی نامیده می‌شود.
- ایمنی مخاطی در سیستم تنفسی علیه پاتوژن‌هایی که از طریق هوا وارد می‌شوند مقابله می‌کند و علت بیماری‌های آلرژیک راه‌های هوایی مانند آسم می‌باشد. ایمنی ذاتی در درخت برونشی به سلول‌های اپی‌تلیال مژه‌دار پوشاننده وابسته است که موکوس ترشح نموده و موکوس را همراه با میکروب‌های به دام افتاده در داخل آن به بیرون ریه‌ها هدایت می‌کند. دیفنسین‌ها، پروتئین‌های سورفاکتانت و ماکروفاژهای آلوئولی، عملکردهای ضدمیکروبی و ضدالتهابی دارند. Treg و سایتوکاین‌های سرکوبگر ایمنی برای جلوگیری از پاسخ‌های مضر علیه ارگانیسم‌های غیربیماریزا یا سایر آنتی‌ژن‌های استنشاق شده مورد نیاز هستند.
- سیستم ایمنی جلدی با تهاجم میکروبی از طریق پوست مقابله می‌کند و پاسخ علیه ارگانیسم‌های کومنسال متعدد را سرکوب می‌کند. اپیدرم یک سد فیزیکی علیه تهاجم میکروبی فراهم می‌کند. کراتینوسیت‌ها، دیفنسین‌ها و سایتوکاین‌های التهابی را در پاسخ به فرآورده‌های میکروبی ترشح می‌کنند. درم حاوی جمعیت مخلوطی از ماست‌سل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک است که علیه میکروب‌ها و آسیب‌ها پاسخ داده و پاسخ‌های التهابی را میانجی‌گری می‌کنند.
- سلول‌های دندریتیک پوست پاسخ‌های ایمنی ذاتی را واسطه‌گری می‌کنند و آنتی‌ژن‌های میکروبی و محیطی

وارد شده از طریق پوست را به گره‌های لنفی درناژکننده منتقل می‌کنند، جایی که آنها پاسخ‌های سلول T را آغاز می‌کنند. سلول‌های T فعال شده در گره‌های لنفی درناژکننده پوست پذیرنده‌های کموکاینی و مولکول‌های چسبانی را بیان می‌کنند که برای لانه‌گزینی به پوست لازم هستند.

- سلول‌های خاطره مجری $CD4^+$ یا $CD8^+$ تولید شده در پاسخ به عفونت‌های پوست یا کومنسال‌ها، به درم و اپیدرم مهاجرت کرده و در آن جا برای دورهٔ زمانی طولانی باقی می‌مانند. این سلول‌های خاطره مقیم که فنوتیپ Th1، Th2، Th17 و CTL دارند، برای دفاع علیه انواع مختلف پاتوژن‌های مهاجم به پوست دارای اهمیت هستند. Treg‌های خاطره مقیم نیز در پوست حضور دارند و احتمالاً موجب حفظ تولرانس به ارگانیسم‌های کومنسال پوست می‌شوند.
- نواحی مصون از ایمنی بافت‌هایی هستند که در آنها پاسخ‌های ایمنی به آسانی آغاز نمی‌شود و شامل مغز، اتاقک قدامی چشم و بیضه‌ها می‌باشند. مکانیسم مصونیت ایمنی شامل اتصالات محکم سلول‌های اندوتلیال عروق خونی، تولید موضعی سایتوکاین‌های سرکوبگر ایمنی و بروز مولکول‌های سطح سلولی می‌باشد که لنفوسیت‌ها را غیرفعال کرده یا از بین می‌برند.
- تحمل ایمونولوژیک مادری به جنین در حال تکامل پستانداران که آنتی‌ژن‌های آلوژنیک پدری را بارز می‌کنند، وابسته به مکانیسم‌هایی است که به صورت موضعی در سطوح جفتی میان مادر ـ جنین عمل می‌کنند. مکانیسم‌های احتمالی شامل فقدان بروز MHC روی تروفوبلاست‌های جنینی، اعمال سلول‌های Treg و تخلیه موضعی تریپتوفان مورد نیاز برای رشد لنفوسیت به واسطهٔ ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز، می‌باشند.
- حفاظت نوزاد علیه عفونت‌ها تا تقریباً ۶ ماه از طریق آنتی‌بادی‌های IgG مادری انتقال یافته از طریق جفت به گردش خون جنین و همچنین در روده کودکان شیرخوار به وسیله IgA مادری در شیر بلعیده شده مادر ایجاد می‌شود.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Gastrointestinal Immune System

Agace WW, McCoy KD. Regionalized development and maintenance of the intestinal adaptive immune landscape. *Immunity*. 2017;46:532–548.

Ahern PP, Maloy KJ. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine. *Immunology*. 2000;159:4–14.

Al Nabhani Z, Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol*. 2020;13:183–189.

Blander JM, Longman RS, Iliev ID, et al. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol*. 2017;18:851–860.

Brown EM, Kenny DJ, Xavier RJ. Gut microbiota regulation of T cells during inflammation and autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2019;37:599–624.

Burgueno JF, Abreu MT. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:263–278.

Chewning JH, Weaver CT. Development and survival of Th17 cells within the intestines: the influence of microbiome- and diet-derived signals. *J Immunol*. 2014;193:4769–4777.

Diefenbach A, Gnafakis S, Shomrat O. Innate lymphoid cell-epithelial cell modules sustain intestinal homeostasis. *Immunity*. 2020;52:452–463.

Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352:539–544.

Godfrey DI, Koay HF, McCluskey J, Gherardin NA. The biology and functional importance of MAIT cells. *Nat Immunol*. 2019;20:1110–1128.

Habtezion A, Nguyen LP, Hadeiba H, Butcher EC. Leukocyte trafficking to the small intestine and colon. *Gastroenterology*. 2016;150:340–354.

Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016;535:75–84.

Joeris T, Muller-Luda K, Agace WW, Mowat AM. Diversity and functions of intestinal mononuclear phagocytes. *Mucosal Immunol*. 2017;10:845–864.

Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:639–649.

Kanaya T, Williams IR, Ohno H. Intestinal M cells: tireless samplers of enteric microbiota. *Traffic*. 2020;21:34–44.

Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:119–147.

Muller PA, Matheis F, Mucida D. Gut macrophages: key players in intestinal immunity and tissue physiology. *Curr Opin Immunol*. 2020;62:54–61.

Sun T, Nguyen A, Gommerman JL. Dendritic cell subsets in intestinal immunity and inflammation. *J Immunol*. 2020;204:1075–1083.

Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:295–309.

Van Kaer L, Olivares-Villagomez D. Development, homeostasis, and functions of intestinal intraepithelial lymphocytes. *J Immunol*. 2018;200:2235–2244.

Varyani F, Fleming JO, Maizels RM. Helminths in the gastrointestinal tract as modulators of immunity and pathology. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312:G537–G549.

Whibley N, Tucci A, Powrie F. Regulatory T cell adaptation in the intestine and skin. *Nat Immunol*. 2019;20:386–396.

Antibody Production in the Gastrointestinal Immune System

Bunker JJ, Bendelac A. IgA responses to microbiota. *Immunity*. 2018;49:211–224.

Chen K, Magri G, Grasset EK, Cerutti A. Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:427–441.

*Chodirker WB, Tomasi Jr TB. Gamma-globulins: quantitative relationships in human serum and nonvascular fluids. *Science*. 1963;142:1080–1081. (*The foundational discovery in the field of mucosal immunology that IgA is the predominant class of antibody present in a variety of secretions found at mucosal surfaces, including saliva, bile, tears, and intestinal fluid, which led to characterization of secretory IgA.)*

Gutzeit C, Magri G, Cerutti A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. *Immunol Rev*. 2014;260:76–85.

Macpherson AJ, Yilmaz B, Limenitakis JP, Ganal-Vonarburg SC. IgA function in relation to the intestinal microbiota. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:359–381.

Respiratory Mucosal Immune System

Chen K, Kolls JK. T cell-mediated host immune defenses in the lung. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:605–633.

Hussell T, Bell TJ. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:81–93.

Silva-Sanchez A, Randall TD. Role of iBALT in respiratory immunity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2020. 31974759.

Stehle C, Hernandez DC, Romagnani C. Innate lymphoid cells in lung infection and immunity. *Immunol Rev*. 2018;286:102–119.

Skin Immune System

Ali N, Rosenblum MD. Regulatory T cells in skin. *Immunology*. 2017;152:372–381.

Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature*. 2018;553:427–436.

Ho AW, Kupper TS. T cells and the skin: from protective immunity to inflammatory skin disorders. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:490–502.

Klicznik MM, Szenes-Nagy AB, Campbell DJ, Gratz IK. Taking the lead: how keratinocytes orchestrate skin T cell immunity. *Immunol Lett*. 2018;200:43–51.

Malissen B, Tamoutounour S, Henri S. The origins and functions of dendritic cells and macrophages in the skin. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:417–428.

Other Specialized Immune Systems

Deshmukh H, Way SS. Immunological basis for recurrent fetal loss and pregnancy complications. *Ann Rev Pathol*. 2019;14:185–210.

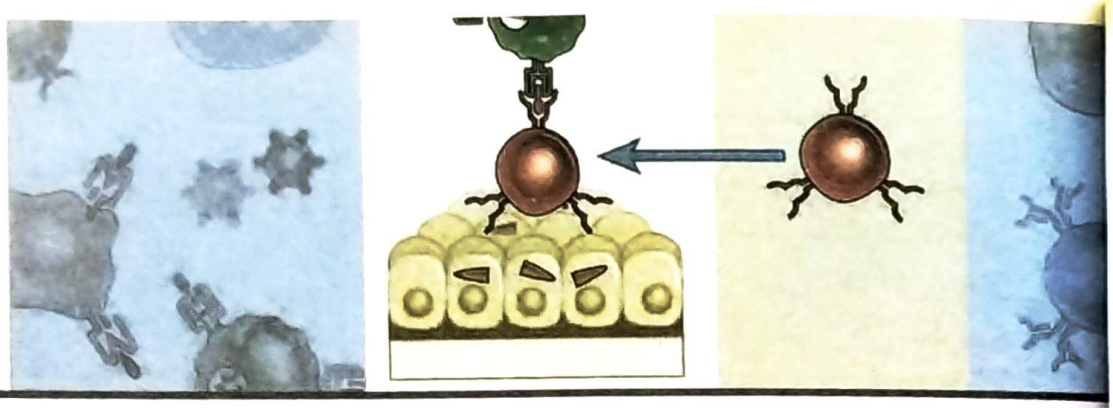
Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol*. 2017;18:123–131.

Erlebacher A. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:23–33.

Forrester JV, McMenamin PG, Dando SJ. CNS infection and immune privilege. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19:655–671.

PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nat Immunol*. 2015;16:328–334.

Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen AC. Immune cells at the fetomaternal interface: how the microenvironment modulates immune cells to foster fetal development. *J Immunol*. 2018;201:325–334.



فصل ۱۵

تحمل ایمونولوژیک و خودایمنی

مروری بر تحمل ایمونولوژیک ۴۹۸
تحمل لنفوسیت T ۵۰۱
تحمّل مرکزی سلول T ۵۰۱
تحمل محیطی سلول T ۵۰۴
فاکتورهایی که تولروژنیسیته آنتی‌ژن‌های خودی را تعیین می‌کنند ۵۱۷
تحمل لنفوسیت B ۵۱۸
تحمل مرکزی سلول B ۵۱۸
تحمل محیطی سلول B ۵۲۰
تحمل به میکروب‌های کومنسال و سایر آنتی‌ژن‌های بیگانه ۵۲۱
القا تحمل به منظور درمان ۵۲۲
مکانیسم‌های خودایمنی ۵۲۲
خصوصیات کلی بیماری‌های خودایمن ۵۲۳
اختلالات ایمونولوژیک که منجر به خودایمنی می‌گردند ۵۲۳
اساس ژنتیکی خودایمنی ۵۲۵
نقش عفونت‌ها در خودایمنی ۵۳۱
سایر فاکتورها در خودایمنی ۵۳۳
خلاصه ۵۳۴

تحمل ایمونولوژیک به معنی بی‌پاسخی (unresponsiveness) به یک آنتی‌ژن می‌باشد که بر اثر تماس با آن آنتی‌ژن القاء می‌شود. این اصطلاح از مشاهدات تجربی بر روی حیواناتی که قبلاً تحت شرایط خاص با یک آنتی‌ژن برخورد داشته‌اند منشأ می‌گیرد، این حیوانات در برخورد بعدی با همان آنتی‌ژن، یا به آن پاسخ نمی‌دهند یا دچار تحمل می‌شوند. هنگامی که لنفوسیت‌های اختصاصی با آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند، ممکن است فعال شوند و پاسخ‌های ایمنی ایجاد کنند، یا غیرفعال شده و یا حذف شوند که منجر به تحمل می‌گردد. اشکال مختلف از یک آنتی‌ژن ممکن است پاسخ ایمنی یا تحمل را القاء نمایند. یک آنتی‌ژن در هنگام معرفی به لنفوسیت‌های اختصاصی برحسب شرایط مواجهه و حضور یا عدم حضور محرک‌های همزمان نظیر کمک محرک‌ها می‌تواند پاسخ ایمنی یا تحمل را القاء کند. آنتی‌ژن‌های القاءکننده تولرانس را تولروژن (tolerogen) یا آنتی‌ژن‌های تحمل‌زا (tolerogenic antigens) می‌نامند، تا از ایمونوژن‌ها که ایجاد ایمنی می‌کنند، قابل افتراق باشند. تولرانس نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی را **تحمل به خود** (self-tolerance) گویند که اساساً از ویژگی‌های بنیادی سیستم ایمنی طبیعی است و شکست تحمل به خود منجر به واکنش‌هایی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی (اتولوگ) می‌گردد. چنین واکنش‌هایی، **خودایمنی** (autoimmunity) نامیده می‌شوند و بیماری‌هایی که ایجاد می‌کنند، **بیماری‌های خودایمن** (autoimmune diseases) نام دارند. در فصل ۱ مفهوم تشخیص خودی از غیر خودی

(self-non-self discrimination) را بیان کردیم که در واقع به این معنی است که سیستم ایمنی، توانایی شناسایی و پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های بیگانه را دارد اما در مورد آنتی‌ژن‌های خودی چنین نیست. مک‌فارلن برنت (Macfarlane Burnet) از اولین کسانی که فرضیه انتخاب کلون را مطرح کرد، در ادامه فرضیه انتخاب کلون خود اضافه کرد که لنفوسیت‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی به منظور جلوگیری از واکنش‌های ایمنی علیه بافت‌های خود فرد حذف می‌شوند. ما اکنون می‌دانیم که علاوه بر حذف لنفوسیت‌های خودواکنشگر، مکانیسم‌های متعددی برای تحمل به خود وجود دارد. روشن‌ساختن این مکانیسم‌ها و اینکه چرا بعضی اوقات شکست می‌خورند، کلید فهم پاتوژنز خودایمنی می‌باشد.

در این فصل، تحمل ایمونولوژیک را عمدتاً در زمینه تحمل به خود و این که چگونه تحمل به خود ممکن است از میان رفته و منجر به خودایمنی شود، مورد بحث قرار می‌دهیم. همچنین تحمل به آنتی‌ژن‌های بیگانه و امکان القای تحمل، را به عنوان یک راهبرد درمانی برای بیماری‌های آلرژیک و خودایمن در نظر می‌گیریم. القاء تولرانس به منظور جلوگیری از رد پیوندهای سلولی و عضوی در **فصل ۱۷** مورد بحث قرار گرفته است.

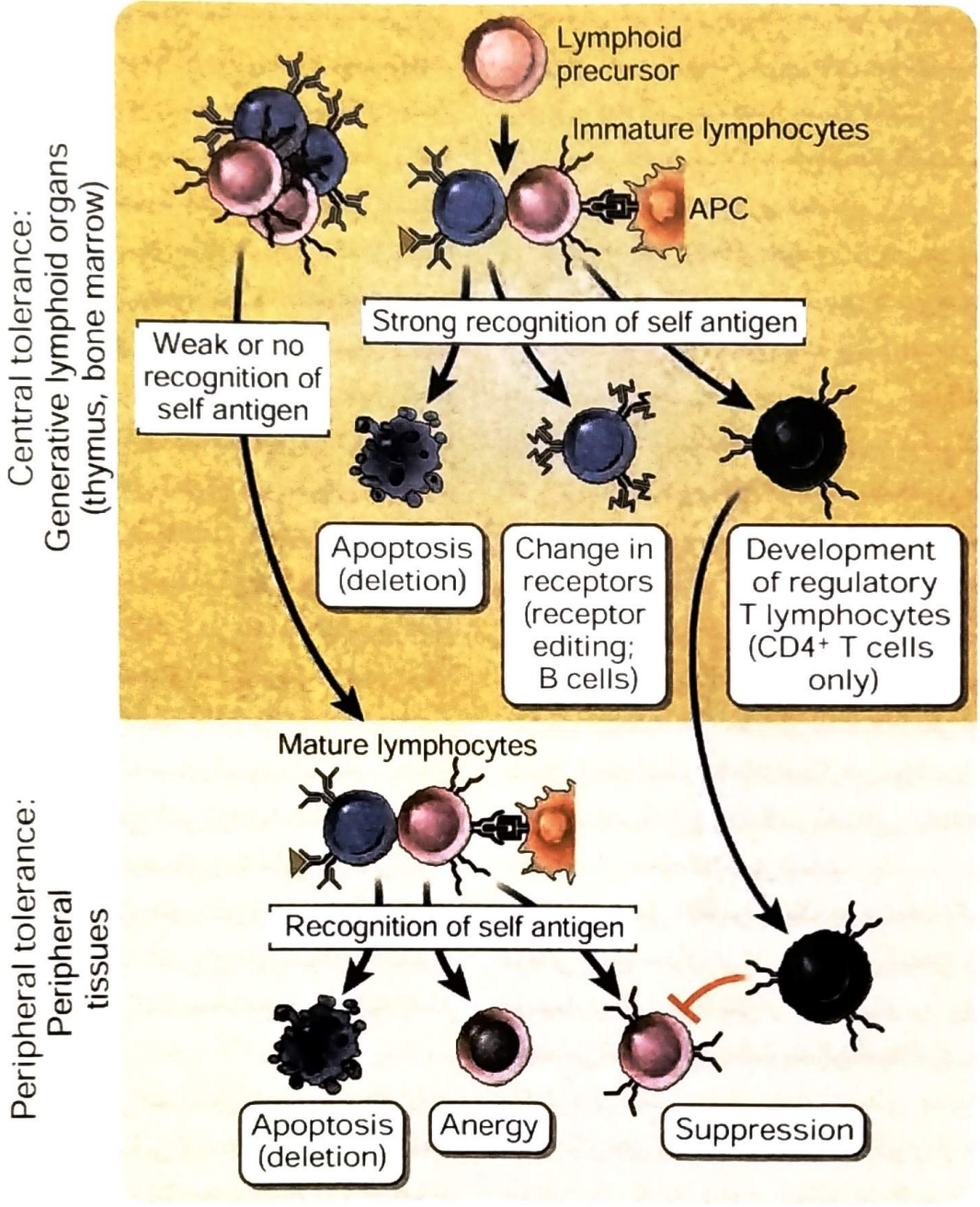
مروری بر تحمل ایمونولوژیک

در جمعیت لنفوسیت‌های B و T، چندین ویژگی برای تحمل وجود دارد. لازم است که اصول کلی را بدانیم قبل از این که مکانیسم‌های اختصاصی تحمل در این لنفوسیت‌ها را بحث کنیم.

مکانیسم‌های تحمل، حذف و غیرفعال شدن لنفوسیت‌هایی است که برای آنتی‌ژن‌های خودی، پذیرنده با میل پیوندی بالا بروز می‌دهند. اساساً تمام افراد قطعات ژنی یکسانی را برای پذیرنده‌های آنتی‌ژنی به ارث می‌برند و همانطور که لنفوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌ساز منشأ می‌گیرند، این قطعات ژنی نوترکیبی یافته و در لنفوسیت‌ها بارز می‌شوند. ویژگی‌های پذیرنده‌ها که توسط ژن‌های نوترکیب شده کد می‌شوند، تصادفی بوده و تحت تأثیر آنچه که برای هر فرد، بیگانه یا خودی است قرار نمی‌گیرند (فصل ۸ را ببینید). جای شگفتی نیست که در هر فردی، در طی ایجاد یک گنجینه متنوع و بزرگ، بعضی از سلول‌های B و T در حال تکامل، ممکن است پذیرنده‌هایی را بیان کنند که قادرند مولکول‌های طبیعی (نظیر آنتی‌ژن‌های خودی) را در آن فرد شناسایی کنند. بنابراین این خطر وجود دارد که لنفوسیت‌ها علیه بافت‌ها و سلول‌های فرد، واکنش نشان داده و ایجاد بیماری نمایند. مکانیسم‌های تحمل ایمونولوژیک، از چنین واکنش‌هایی جلوگیری می‌کنند.

تولرانس برای آنتی‌ژن اختصاصی است و بر اثر شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط کلون‌های لنفوسیت‌های اختصاصی ایجاد می‌شود. این مفهوم در تضاد با درمان ایمونوساپرسیو می‌باشد که لنفوسیت‌ها با ویژگی‌های بسیار را تحت تأثیر قرار می‌دهد. پیشرفت کلیدی که برای ایمونولوژیست‌ها امکان مطالعه تولرانس را فراهم نمود، توانایی القای این پدیده در حیواناتی بود که در معرض آنتی‌ژن‌های مشخص تحت شرایط گوناگون قرار می‌گرفتند و سپس ارزیابی بقاء و عملکرد لنفوسیت‌هایی بود که با این آنتی‌ژن‌ها، برخورد کرده بودند. در دهه ۱۹۵۰ پیتر مداوار (Peter Medawar) و همکارانش نشان دادند اگر موش نوزاد از یک نژاد با سلول‌های نژادهای دیگر مواجه شود نسبت به پیوندهای پوستی بعدی از همان نژاد دهنده دچار بی‌پاسخی می‌گردد. مطالعات بعدی نشان داد که تحمل نه تنها می‌تواند نسبت به سلول‌های بیگانه القاء گردد، بلکه هم‌چنین نسبت به پروتئین‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌ها نیز قابل القاء می‌باشد. هر آنتی‌ژن می‌تواند بنابر فاکتورهای متعددی مثل قرارگیری در معرض لنفوسیت‌های در حال بلوغ یا شناسایی توسط لنفوسیت‌های اختصاصی در حضور یا عدم حضور پاسخ‌های ایمنی ذاتی، ایمونوژن یا تولروژن باشد. این فاکتورها در ادامهٔ این فصل توصیف می‌شوند.

تحمل به خود، ممکن است در لنفوسیتهای خودواکنشگر نابالغ در اعضای لنفاوی زایا القاء شود (تحمل مرکزی) و یا در لنفوسیت‌های بالغ در جایگاه‌های محیطی رخ دهد (تحمل محیطی) (شکل ۱-۱۵). تحمل مرکزی سبب می‌شود تا گنجینهٔ لنفوسیت‌های بالغ بکر نتوانند به آنتی‌ژن‌های خودی که در اندام‌های لنفاوی زایا (تیموس برای لنفوسیت‌های T و مغز استخوان برای لنفوسیت‌های B که اصطلاحاً اعضای لنفاوی اولیه یا مرکزی هم نامیده می‌شوند) بروز می‌کنند، پاسخ دهند. با این وجود،



شکل ۱-۱۵. تحمل مرکزی و محیطی به آنتی‌ژن‌های خودی. در تولرانس مرکزی لنفوسیت‌های نابالغ اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است با این آنتی‌ژن‌ها در اندام‌های لنفاوی زایا (در زمینه القای تولرانس، به عنوان اندام‌های مرکزی شناخته می‌شوند) برخورد کنند و حذف شوند، ویژگی آنها تغییر کند (فقط سلول‌های B) یا (در مورد سلول‌های $T\ CD4^+$) تبدیل به لنفوسیت‌های تنظیمی شوند (T تنظیمی). در تولرانس محیطی بعضی از لنفوسیت‌های خودواکنشگر، ممکن است بالغ شده و وارد بافت‌های محیطی شوند و در مواجهه با آنتی‌ژن‌های خودی در این بافت‌ها، ممکن است حذف یا غیرفعال شوند یا توسط سلول‌های T تنظیمی سرکوب شوند (Tregs، تحمل محیطی).

تولرانس مرکزی کامل نیست و برخی از لنفوسیت‌های خودواکنشگر به طور کامل بلوغ می‌یابند و در افراد سالم حضور دارند. بنابراین به منظور پیشگیری از فعال شدن این لنفوسیت‌های بالقوه خطرناک، مکانیسم‌های تولرانس محیطی مورد نیاز می‌باشند.

تحمل مرکزی در طی یک مرحله از بلوغ لنفوسیت‌ها اتفاق می‌افتد که برخورد با آنتی‌ژن در آن مرحله، منجر به مرگ سلول یا جایگزینی پذیرنده

آنتی‌ژنی خودواکنشگر با پذیرنده آنتی‌ژنی غیرخودواکنشگر می‌گردد. از آنجایی که لنفوسیت‌ها در اندام‌های لنفاوی زایا بالغ می‌شوند، سلول‌های نابالغ احتمالاً در این اندام‌ها با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که در این اندام‌ها حضور دارند عموماً آنتی‌ژن‌های خودی هستند. زیرا آنتی‌ژن‌های بیگانه (برای مثال میکروبی) که از محیط خارج وارد می‌شوند، به طور معمول به دام افتاده و به اندام‌های لنفاوی ثانویه مانند گره‌های لنفی، طحال و اعضای لنفاوی مخاطی انتقال می‌یابند و در تیموس یا مغز استخوان تجمع نمی‌یابند. آنتی‌ژن‌هایی که به صورت طبیعی در تیموس و مغز استخوان حضور دارند شامل آنتی‌ژن‌های خودی موجود در همه جا (ubiquitaus) یا کاملاً منتشر هستند که برخی از آنها احتمالاً توسط سلول‌ها در تیموس بیان می‌شوند و برخی دیگر آنتی‌ژن‌های به خون راه یافته می‌باشند. علاوه بر این، بسیاری از آنتی‌ژن‌های محیطی اختصاصی بافت، توسط مکانیسم‌های ویژه‌ای در تیموس بارز می‌شوند که بعداً شرح داده می‌شود. بنابراین در اندام‌های لنفاوی زایا، لنفوسیت‌های نابالغ که به طور اختصاصی آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، معمولاً سلول‌هایی یا پذیرنده‌های با میل پیوندی بالا و اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی هستند. سرنوشت لنفوسیت‌های نابالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا شناسایی می‌کنند بعداً شرح داده می‌شود (شکل ۱-۱۵).

لنفوسیت‌های بالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را در بافت‌های محیطی شناسایی کرده‌اند، در برخورد مجدد با همان آنتی‌ژن یا نمی‌توانند فعال شوند و یا از طریق آپوپتوز می‌میرند. این مکانیسم‌های تولرانس محیطی برای حفظ بی‌پاسخی به آنتی‌ژن‌های خودی که در بافت‌های محیطی بارز می‌شوند و نه در اندام‌های لنفاوی زایا و هم‌چنین برای تحمل به آنتی‌ژن‌هایی که بعد از آنکه لنفوسیت‌های بالغ اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها به وجود آمدند، بروز می‌کنند مهم می‌باشند.

تولرانس محیطی هم‌چنین توسط سلول‌های T تنظیمی (Treg) که به طور فعال لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی و نیز لنفوسیت‌های اختصاصی سایر آنتی‌ژن‌ها را سرکوب می‌کنند، حفظ می‌گردد. عمل سرکوبگری Treg در اندام‌های لنفاوی ثانویه و بافت‌های غیرلنفاوی صورت می‌گیرد. علاوه بر سرکوب پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های محیطی، Treg‌ها همچنین ممکن است از پاسخ علیه آنتی‌ژن‌های مشتق شده از میکروب‌های کومنسال و یا از جنین در زنان باردار، جلوگیری نمایند.

برخی از آنتی‌ژن‌های خودی از سیستم ایمنی جدا مانده‌اند و دیگر آنتی‌ژن‌ها مورد بی‌اعتنایی قرار می‌گیرند. آنتی‌ژن‌ها ممکن است توسط سدهای آناتومیک مانند بیضه‌ها و چشم‌ها از سیستم ایمنی جدا افتاده باشند و بنابراین نتوانند پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را درگیر کنند (فصل ۱۴ را ببینید). میکروب‌های کومنسال همچنین ممکن است توسط سدهای فیزیکی، مانند لایه کراتین پوست و لایه مخاطی دستگاه گوارش و دستگاه تنفسی، از ارتباط با سیستم ایمنی بدن جدا شوند. در مدل‌های تجربی، برخی آنتی‌ژن‌های خودی برای شناسایی توسط لنفوسیت‌ها در دسترس می‌باشند اما به دلایل ناشناخته، نمی‌توانند هیچ پاسخی ایجاد کنند و از لحاظ عملکردی مورد بی‌اعتنایی قرار می‌گیرند. اهمیت این پدیده بی‌اعتنایی (ignorance)، در حفظ تحمل به خود مشخص نیست.

القای تحمل ایمونولوژیک به عنوان یک رویکرد درمانی برای جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی زیان‌بخش در بیماری‌های خودایمن و آلرژیک و رد پیوند، به کار گرفته می‌شود. القای تحمل ممکن است برای جلوگیری از واکنش‌های ایمنی به فرآورده‌های ژن‌های جدیداً بروز یافته در پروتکل‌های ژن درمانی، برای جلوگیری از واکنش به پروتئین‌های تزریق شده در بیماران مبتلا به نقایص این پروتئین‌ها (مثل بیماران هموفیلی درمان شده با فاکتور VIII) و برای ارتقای پذیرش پیوندهای سلول بنیادی مفید باشد.

راهکارهای تجربی، به ویژه ایجاد موش‌های تغییریافته ژنتیکی مدل‌های ارزشمندی را برای بررسی تحمل به خود فراهم نموده است و بسیاری از دانسته‌های کنونی ما بر اساس مطالعات انجام یافته با چنین مدل‌هایی می‌باشد. علاوه بر این، با شناسایی موتاسیون‌ها و پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی که ممکن است با خودایمنی در موش‌ها و انسان‌ها ارتباط داشته باشند، امکان استنتاج برخی از مکانیسم‌های تحمل به خود فراهم شده است. با این وجود، غالباً مشخص نیست که کدام یک از آنتی‌ژن‌های خودی، سبب القای تحمل مرکزی یا

محیطی می‌شوند (یا مورد بی‌اعتنایی قرار می‌گیرند). مهم‌تر این که، کدام یک از مکانیسم‌های تولرانس در بیماری‌های خودایمن انسانی شایع دچار شکست می‌گردند، هم‌چنان ناشناخته است و این موضوع به عنوان یک چالش اصلی برای درک خودایمنی باقی مانده است.

ما نخست درباره تحمل مرکزی و محیطی، ابتدا در سلول‌های T و سپس در لنفوسیت‌های B بحث می‌کنیم، اما بسیاری از جنبه‌های این فرآیندها در هر دو نوع رده، مشترک هستند.

تحمل لنفوسیت T

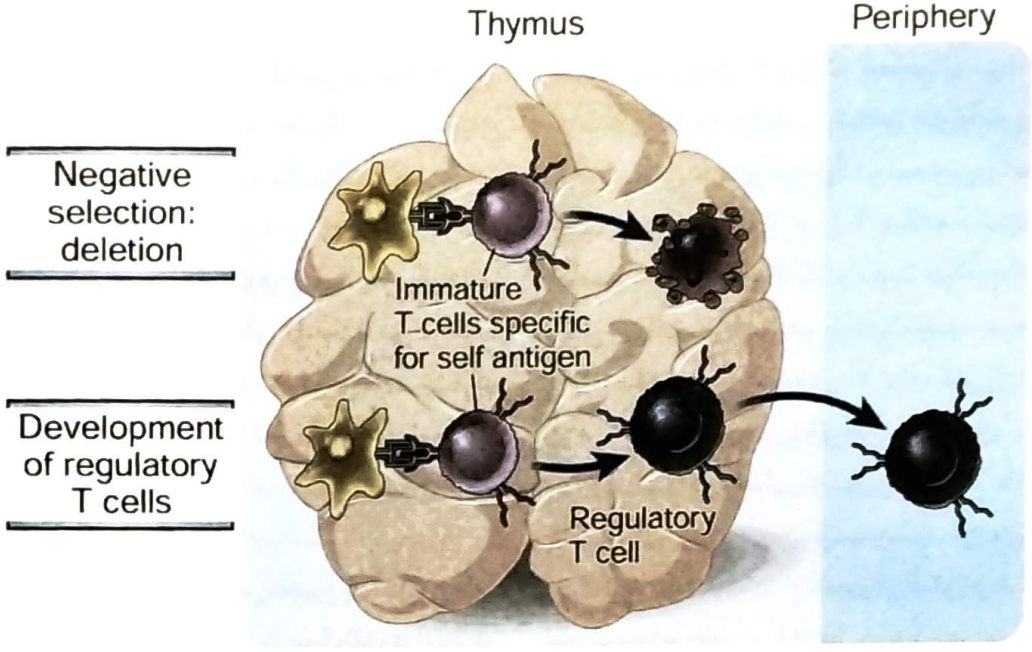
میزان زیادی از دانسته‌های ما پیرامون تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی براساس مطالعات انجام شده در مورد این فرآیند در لنفوسیت‌های T به دست آمده است. این موضوع تا حدی به دلیل این است که ایمونولوژیست‌ها مدل‌های تجربی مناسبی برای مطالعه تحمل در سلول‌های T ایجاد کرده‌اند که آموزنده بوده است. به علاوه، بسیاری از راهکارهای درمانی که به منظور القای تولرانس در پیوندها و آنتی‌ژن‌های خودی توسعه پیدا کرده‌اند، به منظور غیرفعال کردن یا حذف این سلول‌های T گسترش یافته‌اند. این موضوع به دلیل این است که واکنش‌های التهابی پاتولوژیک معمولاً با واسطه سلول‌های T رخ می‌دهد و سلول‌های $CD4^+$ T یاریگر نیز تولید آنتی‌بادی‌های بالقوه مضر توسط سلول‌های B، را تقویت می‌کنند.

تحمّل مرکزی سلول T

بسیاری از سلول‌های T نابالغ، در طی بلوغ خود در تیموس، اگر آنتی‌ژن‌ها را با اویدیتی بالا شناسایی کنند، حذف می‌شوند و بعضی از سلول‌ها از رده $CD4^+$ که زنده می‌مانند، به سلول‌های T تنظیمی تکامل می‌یابند (شکل ۲-۱۵). مرگ سلول‌های T نابالغ به عنوان نتیجهٔ شناسایی آنتی‌ژن در تیموس تحت عنوان **حذف** یا **گزینش منفی** مطرح می‌باشد. این موضوع در فصل ۸ در قسمت بلوغ سلول‌های T مورد بحث قرار گرفته است. این فرآیند هر دو نوع سلول‌های T محدود به MHC کلاس I و کلاس II را تحت تأثیر قرار می‌دهد و بنابراین در ایجاد تحمل در هر دو جمعیت لنفوسیت‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ اهمیت دارند.

گزینش منفی تیموسیت‌ها، مسئول این واقعیت است که گنجینهٔ سلول‌های T بالغ که تیموس را ترک می‌کنند و در بافت‌های لنفاوی محیطی تجمع می‌یابند به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی موجود در تیموس پاسخ نمی‌دهند. گزینش منفی در سلول‌های T دوگانه مثبت در کورتکس تیموس یا سلول‌های T یگانه مثبت تازه ایجاد شده در مدولا اتفاق می‌افتد. در این دو محل، تیموسیت‌های نابالغ با پذیرنده‌های با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی که با این آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند از طریق آپوپتوز از بین می‌روند. دو فاکتور اصلی که تعیین می‌کنند آیا آنتی‌ژن خودی خاصی، گزینش منفی تیموسیت‌های خود واکنش‌گر را القاء می‌کند یا خیر، عبارتند از حضور آن آنتی‌ژن در تیموس، یا به صورت بروز موضعی و یا انتقال توسط خون و نیز میل پیوندی TCRهای تیموسیتی که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند. بنابراین، سؤالات مهمی که در ارتباط با گزینش منفی مطرح هستند این است که کدام یک از آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس حضور دارند و چگونه سلول‌های T نابالغ که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، حذف می‌شوند.

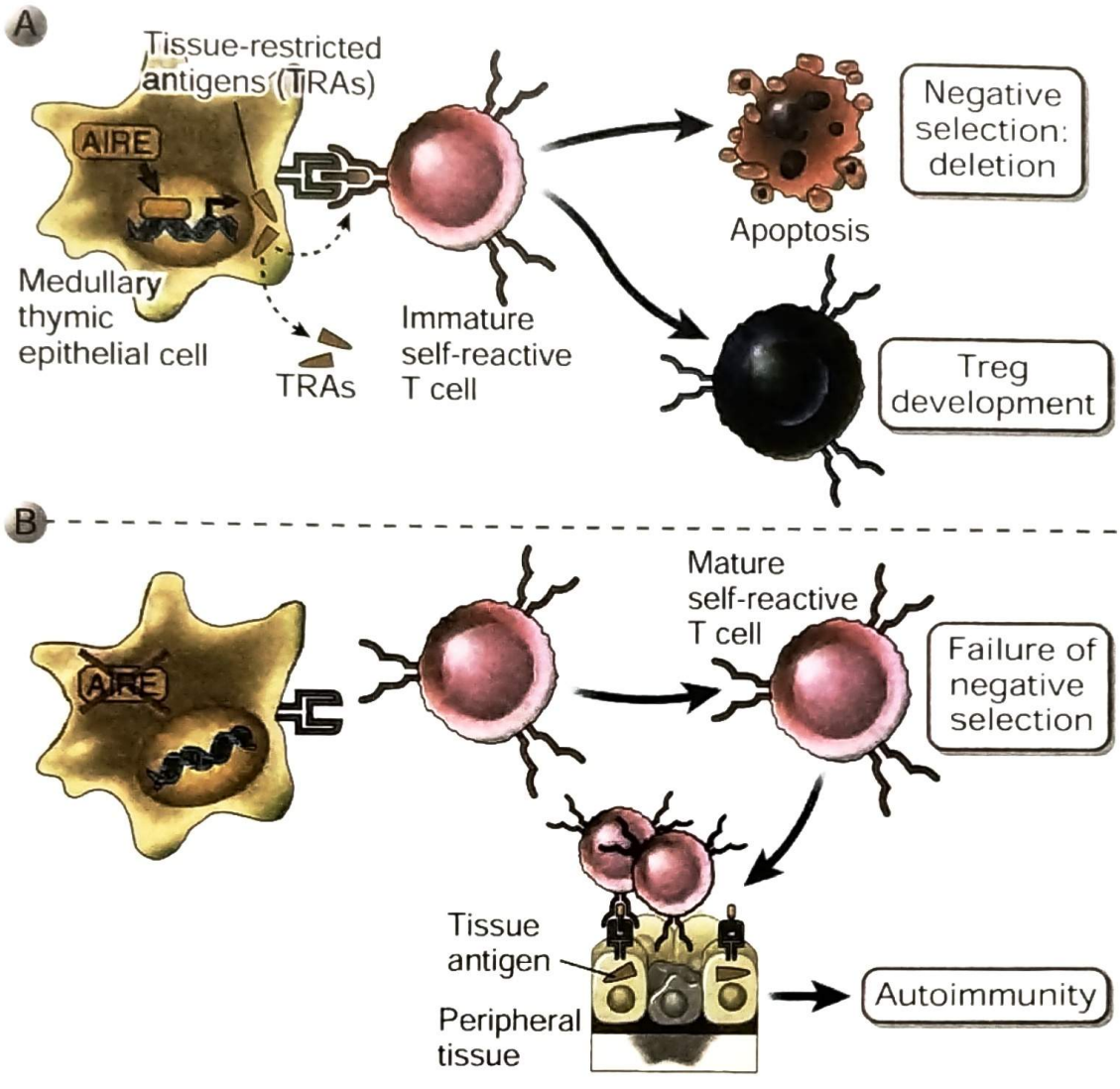
آنتی‌ژن‌هایی که در تیموس حضور دارند شامل بسیاری از پروتئین‌های در گردش خون و پروتئین‌های متصل به سلول می‌باشند که به طور وسیع در بافت‌ها توزیع شده‌اند. تیموس همچنین یک مکانیسم ویژه برای بروز آنتی‌ژن‌های پروتئینی متعددی دارد که در همه جا بیان نمی‌شوند و تنها در بافت‌های محیطی خاصی حضور دارند، به طوری که سلول‌های T نابالغ اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند از گنجینه سلول‌های T در حال تکامل حذف شوند. این آنتی‌ژن‌های بافتی محیطی در سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموسی (MTECs)، تحت کنترل پروتئین **تنظیم کننده خودایمنی (Autoimmune regulator: AIRE)** بیان می‌شوند. موتاسیون‌های ژن *AIRE*، عامل یک بیماری خودایمن به نام **سندرم پلی‌اندوکرین خودایمن (APS1) (Autoimmune polyendocrine syndrome type 1)** می‌باشد. این گروه از بیماری‌ها، با آسیب به چند اندام اندوکرین به واسطه آنتی‌بادی و لنفوسیت مشخص می‌شوند. این اندام‌ها شامل پاراتیروئید، آدرنال‌ها، جزایر پانکراس و همچنین پوست و دیگر بافت‌ها هستند. یک مدل موشی سندرم APS1، با حذف ژن *AIRE* ایجاد شده است. این



شکل ۲-۱۵. تحمل مرکزی سلول T. شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی توسط سلول‌های T نابالغ در تیموس منجر به مرگ سلول‌ها (گزینش منفی، یا حذف) یا تکامل سلول‌های T تنظیمی (Treg) که به بافت‌های محیطی وارد شده‌اند، می‌شود.

موش‌ها بسیاری از خصوصیات بیماری انسانی را نشان می‌دهند. مطالعات موشی نشان داده‌اند که پروتئین‌های بسیاری که در اعضای محیطی تولید می‌شوند (همانند انسولین پانکراسی)، به وسیله یک مکانیسم وابسته به AIRE، در سلول‌های MTEC نیز به مقدار کم بیان می‌شوند و سلول‌های T نابالغ که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، در تیموس حذف می‌گردند یا سلول T به سلول Treg تمایز می‌یابد. در غیاب AIRE عملکردی (همانند بیماران APS1 و موش‌های حذف ژن شده AIRE)، این آنتی‌ژن‌ها در تیموس بیان نمی‌شوند و سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها، از حذف‌شدن می‌گریزند، بالغ می‌شوند، و وارد بافت‌های محیطی می‌شوند، جایی که به بافت‌های هدف بارزکننده این آنتی‌ژن‌ها که بروز آنتی‌ژن در آنها مستقل از AIRE است، حمله می‌کنند (شکل ۳-۱۵). بیماران همچنین طیف متنوعی از اتوآنتی‌بادی‌ها را، احتمالاً به دلیل شکست در حذف سلول‌های T یاریگر اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی، ایجاد می‌کنند. به طور قابل توجهی، برخی از این اتوآنتی‌بادی‌ها علیه اینترلوکین ۱۷ (IL-17)، IL-22 و اینترفرون‌های (IFNs) تیپ I خودی، واکنش نشان داده و آنها را خنثی می‌کنند. نقص در IL-17 (و شاید IL-22)، این بیماران را به ابتلا به کاندیدیازیس جلدی- مخاطی مستعد می‌کند. این یکی از ویژگی‌های شایع APS1 است و نشان‌دهندهٔ نقش ضروری سایتوکاین‌های Th17 در دفاع علیه این عفونت قارچی می‌باشد (فصل ۱۰ را ببینید). پروتئین AIRE ممکن است به عنوان یک تنظیم کننده نسخه‌برداری عمل کند که بیان آنتی‌ژن‌های بافتی انتخاب شده را در تیموس افزایش می‌دهد. این پروتئین یک جزء از کمپلکس چند پروتئینی است که عمدتاً در MTEC بیان می‌گردد و در transcriptional elongation و تغییر شکل کروماتین دخالت دارد. اینکه چگونه AIRE بروز طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌های بافتی و نه دیگر پروتئین‌ها را تحریک می‌کند هم‌چنان ناشناخته مانده است. AIRE در بافت‌های محیطی نیز بیان می‌شود، اما نقش آن در از بین بردن سلول‌های T خودواکنشگر در بافت‌های محیطی، مشخص نشده است.

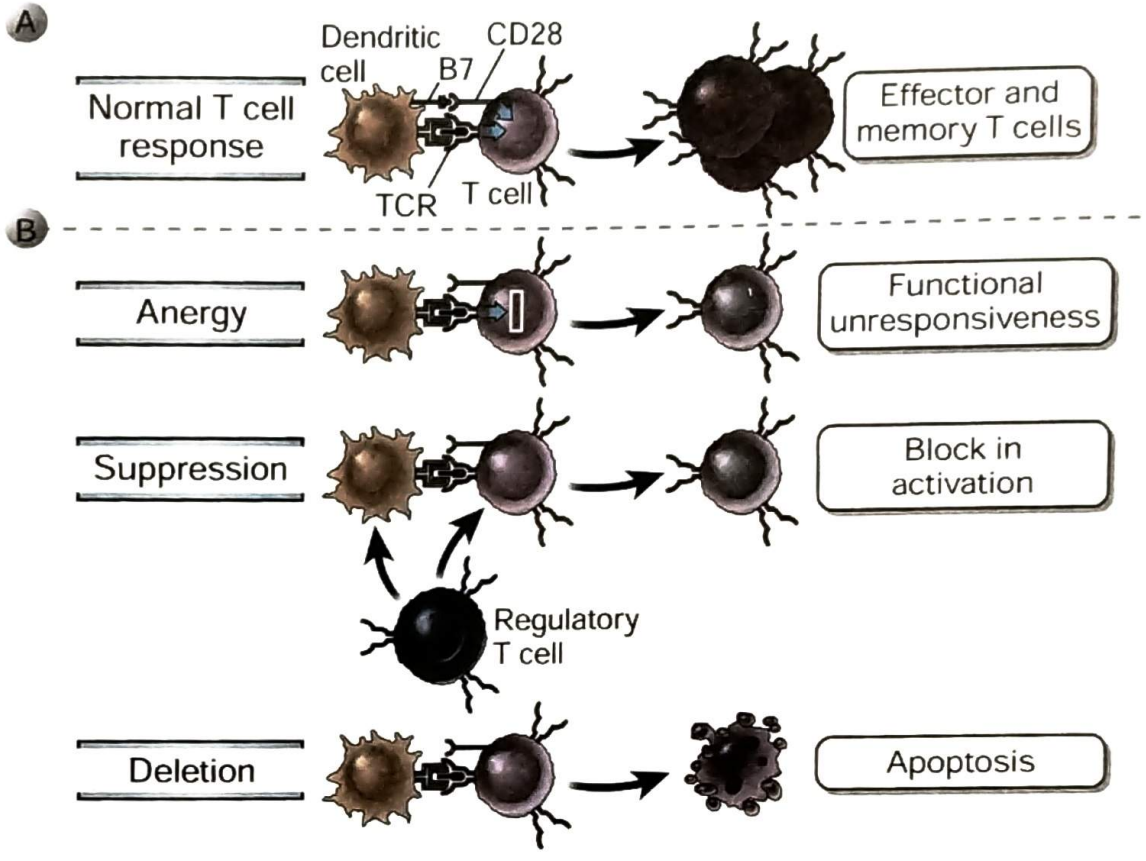
سیگنال‌رسانی پذیرنده سلول T (TCR) با میل پیوندی بالا (high-affinity) در سلول‌های T نابالغ منجر به فعال‌سازی مسیر میتوکندریایی آپوپتوز می‌شود. مکانیسم‌های آپوپتوز بعداً در این فصل هنگام بحث در مورد حذف به عنوان یک مکانیسم تحمل محیطی سلول T، شرح



شکل ۳-۱۵. عملکرد AIRE در حذف سلولهای T در تیموس. A. پروتئین تنظیم کنندهٔ خودایمنی (AIRE) بخشی از یک کمپلکس می‌باشد که بروز آنتی‌ژن‌های محدود به بافت (TRAs) را در سلول‌های اپی‌تلیالی مدولای تیموس (MTEC) تنظیم می‌کند (پروتئین‌های دیگر این کمپلکس تنظیمی رونویسی، در شکل نشان داده نشده است). پپتیدهای مشتق از این آنتی‌ژن‌ها بر سطح MTEC عرضه شده و توسط سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن که نابالغ می‌باشند، شناسایی می‌شود. این امر منجر به حذف سلول‌های T خودواکنشگر می‌گردد. **B.** در غیاب AIRE عملکردی، این سلول‌های T خودواکنشگر نابالغ حذف نمی‌شوند. آنها می‌توانند به سلول‌های T بکری که توانایی فعال‌شدن در اندام‌های لنفاوی ثانویه و تولید سلول‌های T مجری را دارند، بلوغ یابند (در شکل نشان داده نشده است). در ادامه این سلول‌ها به بافت‌هایی که این آنتی‌ژن‌ها را به طور مداوم تولید می‌کنند رفته و منجر به ایجاد آسیب می‌گردند. اگرچه در شکل فقط سلول‌های $CD4^+$ T نشان داده شده‌اند، AIRE حذف سلول‌های $CD8^+$ T را نیز کنترل می‌کند.

داده می‌شوند. واضح است که لنفوسیت‌های نابالغ و بالغ، سیگنال‌های پذیرنده آنتی‌ژنی را به صورت متفاوت تفسیر می‌کنند، به این صورت که لنفوسیت‌های نابالغ می‌میرند و لنفوسیت‌های بالغ فعال می‌شوند. اساس بیوشیمیایی این تفاوت شناخته نشده است.

برخی سلول‌های $CD4^+$ T خود واکنشگر در اثر برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس، حذف نمی‌شوند بلکه به جای آن به لنفوسیت‌های T تنظیمی اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها تمایز می‌یابند (شکل ۲-۱۵). سلول‌های تنظیمی تیموس را ترک می‌کنند تا پاسخ‌ها را در برابر آنتی‌ژن‌های خودی محیطی مهار سازند. اما اینکه، چه عاملی مرگ سلولی و یا ایجاد سلول T تنظیمی



شکل ۴-۱۵. مکانیسم‌های تحمل محیطی سلول T. سیگنال‌هایی که در پاسخ‌های ایمنی طبیعی دخالت دارند **(A)** و سه مکانیسم اصلی تحمل محیطی سلول T **(B)** نمایش داده شده‌اند.

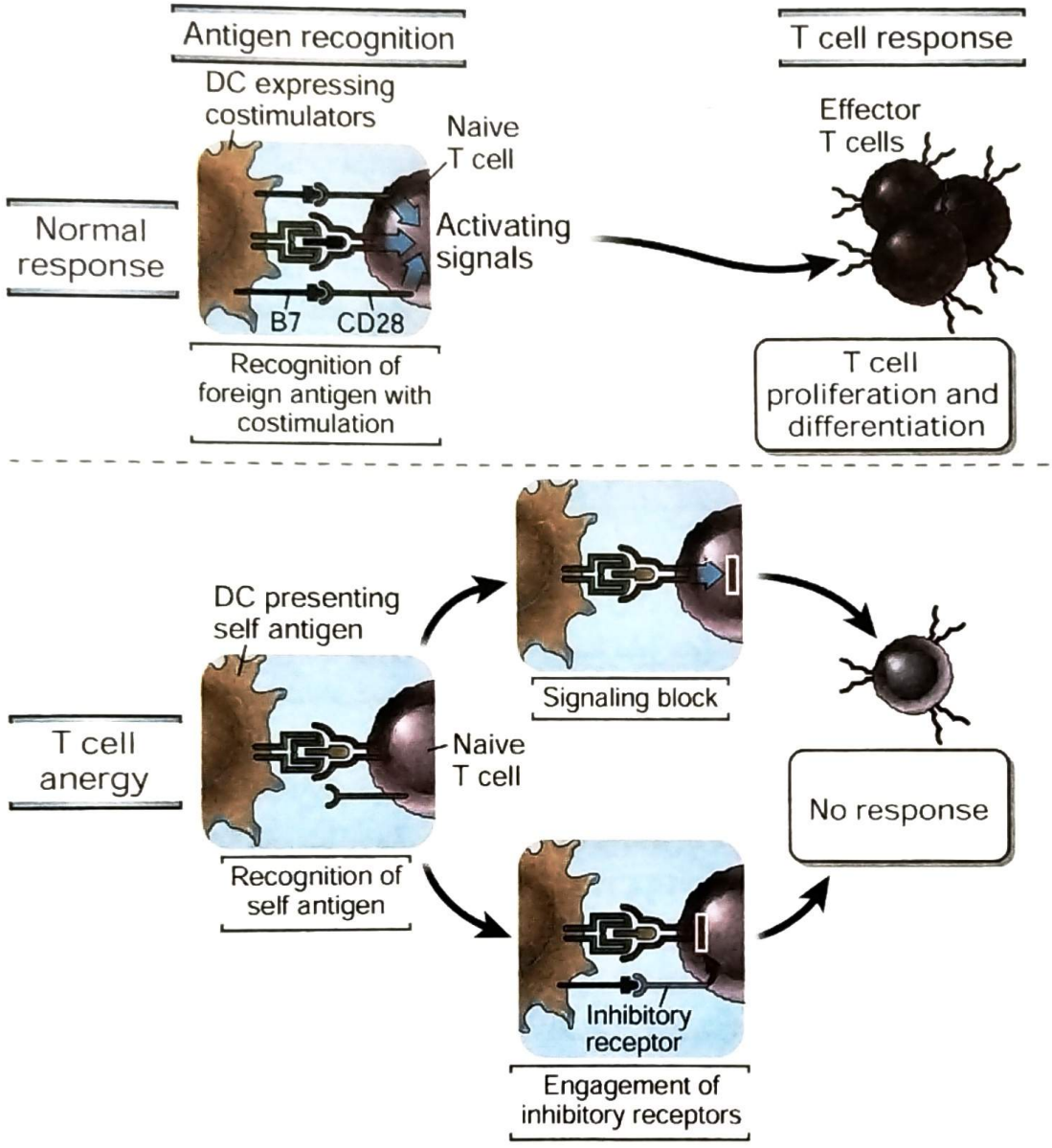
را تعیین می‌کند، شناخته نشده است. فاکتورهای احتمالی شامل میل پیوندی شناسایی آنتی‌ژن، نوع سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCs) که آنتی‌ژن را عرضه می‌کنند و حضور سایتوکاین‌های خاص در ناحیه تیموس می‌باشند. ما خصوصیات و عملکردهای سلول‌های T تنظیمی را بعداً در زمینه تحمل محیطی توصیف خواهیم کرد زیرا این سلول‌ها پاسخ‌های ایمنی را در محیط سرکوب می‌کنند.

تحمل محیطی سلول T

مکانیسم‌های تولرانس محیطی، آنرژی (بی‌پاسخی عملکردی)، سرکوب توسط سلول‌های T تنظیمی و حذف (مرگ سلولی) می‌باشند (شکل ۴-۱۵). این مکانیسم‌ها، مسئولیت تولرانس سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های خودی اختصاصی بافت، به ویژه آنهایی را که در تیموس به مقدار فراوان وجود ندارند، عهده‌دار می‌باشند. ما نمی‌دانیم که آیا تحمل به آنتی‌ژن‌های مختلف خودی، توسط یک مکانیسم یا مکانیسم دیگری حفظ می‌شود و آیا همه این مکانیسم‌ها با همکاری یکدیگر در جلوگیری از خودایمنی عمل می‌کنند. همین مکانیسم‌ها، ممکن است بی‌پاسخی به انواع تحمل‌زای آنتی‌ژن‌های بیگانه را که در شرایط تولروژن به سیستم ایمنی عرضه می‌شوند، نیز القاء نمایند.

آنرژی (بی‌پاسخی عملکردی)

برخورد سلول‌های $TCD4^+$ بالغ با یک آنتی‌ژن، در غیاب کمک‌محرک‌ها یا ایمنی ذاتی، ممکن است این سلول‌ها را در پاسخ به آن آنتی‌ژن، ناتوان کند. در این فرآیند که *آنرژی* نامیده می‌شود، سلول‌های خود واکنشگر از بین نمی‌روند بلکه به آن آنتی‌ژن بی‌پاسخ می‌شوند. ما قبلاً گفتیم که فعال‌شدن کامل سلول‌های T به شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR (که سیگنال اول را مهیا می‌کند) و شناسایی کمک‌محرک‌ها به ویژه B7-1 و B7-2 توسط CD28 (سیگنال دوم) نیاز دارد (فصل ۹ را ببینید). سیگنال ۱



شکل ۵-۱۵. مکانیسم‌های آنرژی سلول T. پاسخ‌های سلول T هنگامی که سلول‌ها یک آنتی‌ژن عرضه شده توسط یک سلول حرفه‌ای عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) را شناسایی می‌کنند و پذیرنده‌های فعال‌کننده روی سلول‌های T (همانند CD28)، کمک محرک‌های روی APC ها (مثل B7) را شناسایی می‌کنند، القاء می‌شوند. اگر سلول T یک آنتی‌ژن خودی را بدون تحریک کمکی شناسایی کند، سلول T به آنتی‌ژن بی‌پاسخ می‌شود زیرا یک توقف در سیگنال‌رسانی از کمپلکس پذیرنده سلول T (TCR) ایجاد می‌شود و یا پذیرنده‌های مهاری مثل cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) و programmed cell death protein-1 (PD-1) اشغال می‌شوند. توقف سیگنال‌رسانی ممکن است نتیجه فراخوانی فسفاتازها به کمپلکس TCR یا فعال‌سازی لیگازهای یوبیکوئیتین باشد که پروتئین‌های سیگنال‌رسان را تخریب می‌کنند. سلول T زنده باقی می‌ماند اما توانایی پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی را ندارد (DC: سلول دندریتیک).

طولانی‌مدت (یعنی شناسایی آنتی‌ژن) به تنهایی ممکن است منجر به آنرژی شود. این احتمال وجود دارد که آنتی‌ژن‌های خودی در غیاب ایمنی ذاتی و کمک محرک‌های قوی به طور مداوم به سلول‌های T اختصاصی، عرضه شوند.

آنرژی القاء شده توسط آنتی‌ژن، در تعدادی از مدل‌های تجربی نشان داده شده است که شامل مطالعات بر روی کلون‌های سلول T در برخورد با آنتی‌ژن‌ها در محیط خارج بدن (که اساس تعریف اولیه از آنرژی است) و آزمایش‌هایی

که در آنها آنتی‌ژن‌ها بدون ادجوانت به موش‌ها تجویز شده‌اند، می‌باشد. دیگر مطالعات، از موش‌های ترانس‌ژنیکی استفاده کرده‌اند که آنتی‌ژن‌های پروتئینی خاص را در طول زندگی بروز می‌دهند و این آنتی‌ژن‌ها در غیاب التهاب و پاسخ‌های ایمنی ذاتی، که به صورت طبیعی در مواجهه با میکروب‌ها وجود دارند، توسط سلول‌های T شناخته می‌شوند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد در انسان آنرژی نیز یک مکانیسم ایجاد تحمل نسبت به بعضی آنتی‌ژن‌های خودی می‌باشد. سلول‌های آنرژیک برای روزها یا هفته‌ها در حالت خاموش باقی می‌مانند و سپس می‌میرند.

مکانیسم‌های متعددی احتمالاً در القاء و حفظ این شرایط آنرژیک دخیل هستند (شکل ۵-۱۵):

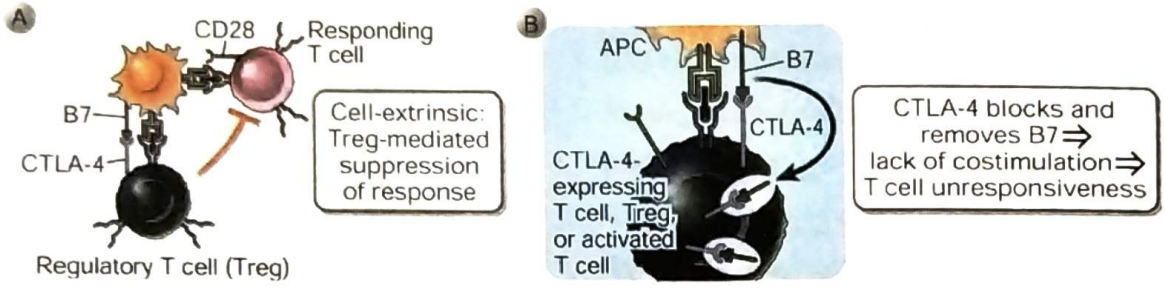
- ***انتقال سیگنال القاء شده توسط TCR در سلول‌های آنرژیک دچار وقفه می‌گردد.*** مکانیسم‌های این وقفه انتقال سیگنال، کاملاً شناخته نشده است. در مدل‌های تجربی مختلف، این پدیده به بروز کاهش یافته TCR (احتمالاً به دلیل افزایش تخریب آن؛ قسمت‌های بعدی را ببینید) و بکارگیری مولکول‌های مهاری نظیر تیروزین فسفاتازها در کمپلکس TCR، نسبت داده می‌شود.
- ***شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در غیاب کمک محرک، ممکن است لیگازهای یوبیکوئیتین (ubiquitin ligase) سلولی را فعال کند که می‌توانند پروتئین‌های همراه با TCR را یوبیکوئیتینه کرده و آنها را برای تخریب پروتئولیتیک در پروتئازوم یا لیزوزوم، هدف قرار دهند.*** نتیجه قطعی این فرایند، از دست‌دادن این مولکول‌های سیگنال‌رسان و نقص در فعال‌شدن سلول T می‌باشد (شکل ۲۲-۷ را ببینید). یک لیگاز یوبیکوئیتین که در سلول‌های T مهم است، CBL-b می‌باشد (**فصل ۷** را ببینید). موش‌هایی که در آنها ژن کدکننده CBL-b حذف شده است تکثیر خودبخودی (spontaneous) سلول‌های T و تظاهرات خودایمنی را نشان می‌دهند که مطرح‌کننده این موضوع است که این آنزیم، در حفظ بی‌پاسخی سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های خودی، نقش دارد. مشخص نیست که چرا شناسایی آنتی‌ژن خودی که معمولاً بدون تحریک کمکی قوی صورت می‌گیرد، این لیگازهای یوبیکوئیتین را فعال می‌سازد، در حالی که، آنتی‌ژن‌های بیگانه که با تحریک کمکی شناسایی می‌شوند بسیار کمتر یا اصلاً این عمل را انجام نمی‌دهند.
- ***هنگامی که سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های خودی را در غیاب پاسخ‌های ایمنی ذاتی شناسایی می‌کنند، ممکن است پذیرنده‌های مهاری از خانواده CD28 را به‌کار گیرند که عملکردشان پایان دادن پاسخ‌های سلول T است.*** عملکردهای پذیرنده‌های مهاری سلول‌های T که به خوبی شناخته شده‌اند در بخش بعدی شرح داده خواهند شد.

تنظیم پاسخ‌های سلول T توسط پذیرنده‌های مهاری

در فصل ۹، این مفهوم کلی را که پیامد شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های T با تعادل میان درگیرشدن پذیرنده‌های فعال کننده و مهاری در زمان شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR تعیین می‌شود، معرفی نمودیم. اگرچه بسیاری از پذیرنده‌های مهاری توصیف شده‌اند، دو پذیرنده‌ای که نقش فیزیولوژیک آنها در تحمل به خود به خوبی شناخته شده است، عبارتند از CTLA4 و PD-1. این پذیرنده‌ها، در تقابل با کمک محرک‌ها، به عنوان **کمک مهار کننده‌ها (coinhibitors)** نامیده شده‌اند. مطالعات در زمینهٔ پذیرنده‌های مهاری باعث افزایش درک ما از مکانیسم‌های تولرانس شده و نیز رویکردهای درمانی جدیدی را به منظور دستکاری پاسخ‌های ایمنی فراهم نموده است.

CTLA4

CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4، نامگذاری به دلیل نحوهٔ کشف آن) عضوی از خانواده پذیرنده CD28 می‌باشد (شکل ۵-۹) و همانند پذیرنده فعال‌کننده CD28، به مولکول‌های B7 متصل می‌شود. اهمیت CTLA-4 در القای تحمل با این یافته ثابت شد که در موش‌های حذف ژن شده (knockout) فاقد CTLA-4 و افراد دارای موتاسیون‌های از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) در ژن CTLA4 (در زیر با جزئیات بیشتر بحث شده است)، ضایعات التهابی حاوی سلول‌های T فعال و ماکروفاژ گسترش می‌یابند که می‌تواند اندام‌های متعددی را تحت تأثیر قرار دهد. این نتایج نشان می‌دهد که نقص در این

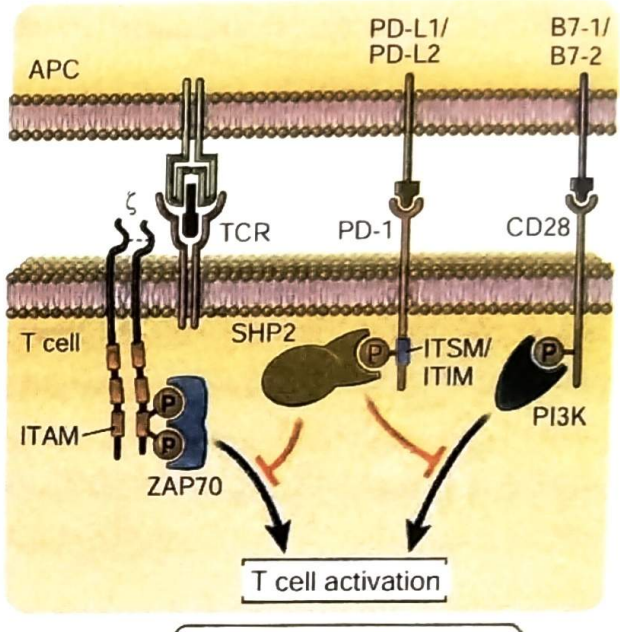


شکل ۶-۱۵. مکانیسم‌های عملکرد CTLA4. A. CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) بارز شده بر سطح سلول‌های T تنظیمی (Treg) یا سلول‌های T فعال شده، می‌تواند از فعال‌شدن سلول‌های T پاسخ دهنده به همان سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها)، جلوگیری نماید (از راه دور). **B.** CTLA-4 موجود بر سطح سلول‌های T تنظیمی یا سلول‌های T فعال شده، به مولکول‌های B7 بر سطح APCها متصل می‌شود و این مولکول‌ها را از سطح APCها حذف می‌کند، که باعث می‌شود کمک‌محرک‌های B7 از دسترس CD28 خارج شوند و در نتیجه فعال‌شدن سلول T متوقف شود. این عملکرد CTLA-4 می‌تواند زمانی که میزان B7 پایین است و CTLA-4 قادر به رقابت با پذیرنده با میل پیوندی پایین CD28 است، پاسخ‌های ایمنی را به بهترین شکل سرکوب نماید.

مکانیسم کنترلی، شکست تحمل به خود را به دنبال دارد. پلی‌مورفیسم‌های ژن CTLA-4 همچنین با بسیاری از بیماری‌های خودایمن در انسان، شامل دیابت نوع ۱ و بیماری گریوز (Graves) در ارتباط هستند.

CTLA4 به عنوان مهارکنندهٔ رقابتی CD28 عمل می‌کنند و باعث کاهش در دسترس قرارگرفتن B7 برای پذیرنده‌های CD28 می‌شود (شکل ۶-۱۵). CTLA-4 یک مکانیسم عملکرد غیرمعمول دارد. به طور ذاتی و به میزان زیاد بر روی سلول‌های Treg و به صورت گذرا بر روی سلول‌های T که اخیراً فعال شده‌اند بیان می‌شود، و از فعال‌شدن سلول‌های T پاسخ‌دهنده، جلوگیری می‌کند. به عبارت دیگر، CTLA-4 بر روی یک سلول T (Treg)، می‌تواند پاسخ سایر سلول‌های T را مهار کند. به خاطر بیاورید که CD28 و CTLA4 لیگاندهای مشترکی شامل B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) را شناسایی می‌کنند، (**شکل ۵-۹** را ببینید). میل اتصالی CTLA4 به B7 ۱۰ تا ۲۰ برابر بیشتر از CD28 است. دم سیتوپلاسمی CTLA4 ظاهراً هیچ‌گونه عملکرد سیگنال‌رسانی ندارد. به جای آن دارای موتیفی است که آن را به کلاترین (Clathrin)، پروتئین دخیل در اندوسیتوز با واسطهٔ رسپتور، متصل می‌کند. به همین دلیل CTLA4 یک پذیرنده اندوسیتیک است که به مولکول‌های B7 روی سلول‌های APC متصل می‌شود و آنها را برداشته و به داخل فرو می‌برد، پروسه‌ای که ترانس‌اندوسیتوز (transendocytosis) نامیده شده است (که در آن یک سلول پروتئین سلول دیگر را اندوسیتوز می‌کند). بنابراین زمانی که CTLA4 بر روی سلول‌های Treg و یا سلول‌های T فعال‌شده بیان می‌شود، با CD28 رقابت کرده و مقدار B7 موجود روی APCها را کاهش می‌دهد لذا تحریک کمکی آنها از طریق CD28 کاهش می‌یابد. این مهار رقابتی خصوصاً زمانی اهمیت دارد که سطح B7 روی سلول‌های APC کم است (نظیر زمانی که سلول‌های APC در حال استراحت آنتی‌ژن‌های خودی را عرضه می‌کنند). زمانی که سطح B7 افزایش می‌یابد، برای مثال پس از برخورد با میکروب، پذیرنده‌های CD28 با میل پیوندی کم، نسبتاً بیشتر درگیر می‌شوند. از آنجایی که CTLA4 باعث محدودیت فعال‌سازی اولیه وابسته به کمک محرک در سلول‌های T در اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌گردد، موتاسیون یا بلوکه کردن این پذیرنده منجر به نقص شدید تنظیمی پاسخ‌های ایمنی به همراه تورم غدد لنفاوی، لنفوپرولیفراسیون و التهاب چند اندام می‌گردد.

موتاسیون‌های حتی یک آلل CTLA-4، باعث التهاب سیستمیک همراه با لنفوپرولیفراسیون شدید در چندین اندام می‌شود. تصور می‌شود که haploinsufficiency به اندازه کافی میزان بروز CTLA-4 را کاهش می‌دهد، به طوری که نمی‌تواند به طور مؤثری با CD28 رقابت کند. جهش‌های مؤثر بر پروتئینی به نام LRBA که در اندوسیتوز و بازیافت



PD-1 inhibits signals from the TCR complex and CD28

شکل ۷-۱۵. مکانیسم‌های عملکرد PD-1. درگیرشدن PD-1 (programmed cell death protein-1) بر سطح سلول‌های T با لیگاندهای آن، غالباً PD-L1، یک فسفاتاز مرتبط با پذیرنده به نام SHP2 را به یک ITIM یا ITSM در دم سیتوپلاسمی PD-1 فراخوانی می‌کند. در ادامه، این فسفاتاز فسفات‌ها را از پروتئین‌های دیگری برداشت کرده و سیگنال‌های وابسته به کیناز را از CD28 و کمپلکس TCR، مهار می‌کند. توجه داشته باشید که فقط برخی از سیگنال‌های کمپلکس TCR و CD28 در شکل نشان داده شده است.

CTLA-4 نقش دارد، باعث ایجاد یک بیماری التهابی سیستمیک مشابه می‌شود، که بر نقش حیاتی تبادل CTLA-4 در عملکرد مهاری آن، تأکید بیشتری می‌کند. از آنجایی که این بیماری‌ها ناشی از افزایش بیش از حد تحریک کمکی به واسطه B7-CD28 و خود ناشی از شکست رقابت با واسطه CTLA-4 می‌باشد، با بلوکه کردن مولکول‌های B7 با داروی CTLA-4-Ig، می‌توان آنها را درمان کرد (شکل ۷-۹ را ببینید).

درک این موضوع که CTLA-4 به عنوان یک نقطه کنترلی (check-point) در پاسخ‌های ایمنی عمل می‌کند و یا آنها را محدود می‌کند، این ایده را مطرح می‌سازد که با کاهش مهار، می‌توان فعال شدن لنفوسیت‌ها را تقویت نمود. بلوکه کردن CTLA-4 با آنتی‌بادی‌ها منجر به افزایش پاسخ‌های ایمنی علیه تومور می‌گردد، این روند به عنوان بلوکه کردن نقطه کنترلی شناخته شده است (فصل ۱۸ را ببینید). هم‌اکنون آنتی‌بادی ضد CTLA-4 جهت درمان ملانوماهای پیشرفته و دیگر سرطان‌ها مورد تأیید می‌باشد. قابل پیش‌بینی است که بسیاری از بیماران درمان شده علایمی از خودایمنی و التهاب در اندام‌های مختلف را نشان دهند.

PD-1

پذیرنده مهاری دیگر از خانواده CD28، PD-1 است (programmed cell death protein 1)، علت نامگذاری آن، این است که در ابتدا تصور می‌شد در مرگ برنامه‌ریزی شده سلول درگیر باشد اما در حال حاضر مشخص شده نقشی در آپوپتوز سلول‌های T ندارد). PD-1، دو لیگاند را شناسایی می‌کند که PD-L1 و PD-L2 نام دارند. PD-L1 بر سطح APCها و بسیاری از سلول‌های بافتی دیگر، بارز می‌شود و PD-L2 عمدتاً بر سطح APC های مشتق شده از مغز استخوان بروز می‌کند. پذیرنده PD-1 روی سلول‌های T فعال شده با آنتی‌ژن بیان می‌شود. درگیرشدن PD-1 توسط هر یک از لیگاندهایش منجر به فسفریلاسیون یک موتیف مهاری ITIM (immunoreceptor tyrosine-basded inhibitory motif) و یک موتیف تعویض (ITSM) در دم سیتوپلاسمی می‌شود (**فصل ۷** را ببینید). این موتیف‌ها به فسفاتاز SHP2 متصل می‌شوند، که در ادامه فسفات‌ها را از سوبستراهای مختلفی حذف می‌کنند (**شکل ۷-۱۵**). بنابراین، PD-1 سیگنال‌رسانی وابسته به کینازها را خنثی کرده و سیگنال‌رسانی مجموعهٔ پذیرنده TCR و CD28 و سایر پذیرنده‌های کمک تحریکی را مهار می‌کند لذا به غیرفعال شدن سلول‌های T می‌انجامد. خودایمنی در موش‌های حذف ژن شده PD-1، از موش‌های حذف ژن شده CTLA-4 خفیف‌تر است. بیان PD-1 بر روی سلول‌های T در اثر تحریک آنتی‌ژنی افزایش می‌یابد لذا این پدیده برای کنترل پاسخ‌ها در موارد برخورد طولانی مدت با آنتی‌ژن شامل آنتی‌ژن‌های خودی، تومورها و عفونت‌های مزمن اهمیت دارد. بلوکه کردن نقطه کنترلی با آنتی‌بادی‌های ضد PD-1 و ضد PD-L1 جهت درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما همچنین با گسترش واکنش‌های خودایمن در ارتباط هستند (فصل ۱۸ را ببینید).

اگرچه CTLA-4 و PD-1 هر دو نقاط کنترلی در پاسخ‌های ایمنی ایجاد می‌کنند، اما عملکردهای آنها ممکن است مکمل یکدیگر بوده و یکسان نباشند. به عنوان نمونه، PD-1 در خاتمه دادن به پاسخ‌های سلول‌های T مجری به ویژه سلول‌های $CD8^+$ در بافت‌های محیطی دارای اهمیت می‌باشد؛ در حالی که CTLA-4 (همان‌طور که پیشتر بحث شد) فعال‌شدن اولیه سلول‌های T در اعضای لنفاوی ثانویه را محدود می‌کند. همچنین عملکرد اصلی CTLA-4، جلوگیری از پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی است ولی PD-1 ممکن است به منظور محدودکردن واکنش‌های بیش از حد در برابر میکروب‌ها، به خصوص ویروس‌ها و نیز کاهش ایمونوپاتولوژی مرتبط با این عفونت‌ها تکامل یافته باشد. برخی از تفاوت‌های اصلی آنها در جدول ۱-۱۵ اشاره شده است.

چندین پذیرنده مهاری دیگر شناسایی شده است که بعضی از آنها متعلق به خانواده پذیرنده TNF می‌باشند و بقیه جزء خانواده T cell immunoglobulin and mucin(TIM) محسوب می‌گردند. اهمیت و نقش‌های بیولوژیک این پذیرنده‌ها به خوبی مکانیسم‌های عملکرد و اعمال CTLA-4 و PD-1، شناخته نشده است. تمایل بسیاری جهت تعیین نقش این پذیرنده‌ها در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و هم‌چنین مورد هدف قرار دادن این مولکول‌ها از نظر جنبه‌های درمانی به ویژه جهت ایمونوتراپی سرطان وجود دارد (**فصل ۱۸** را ببینید).

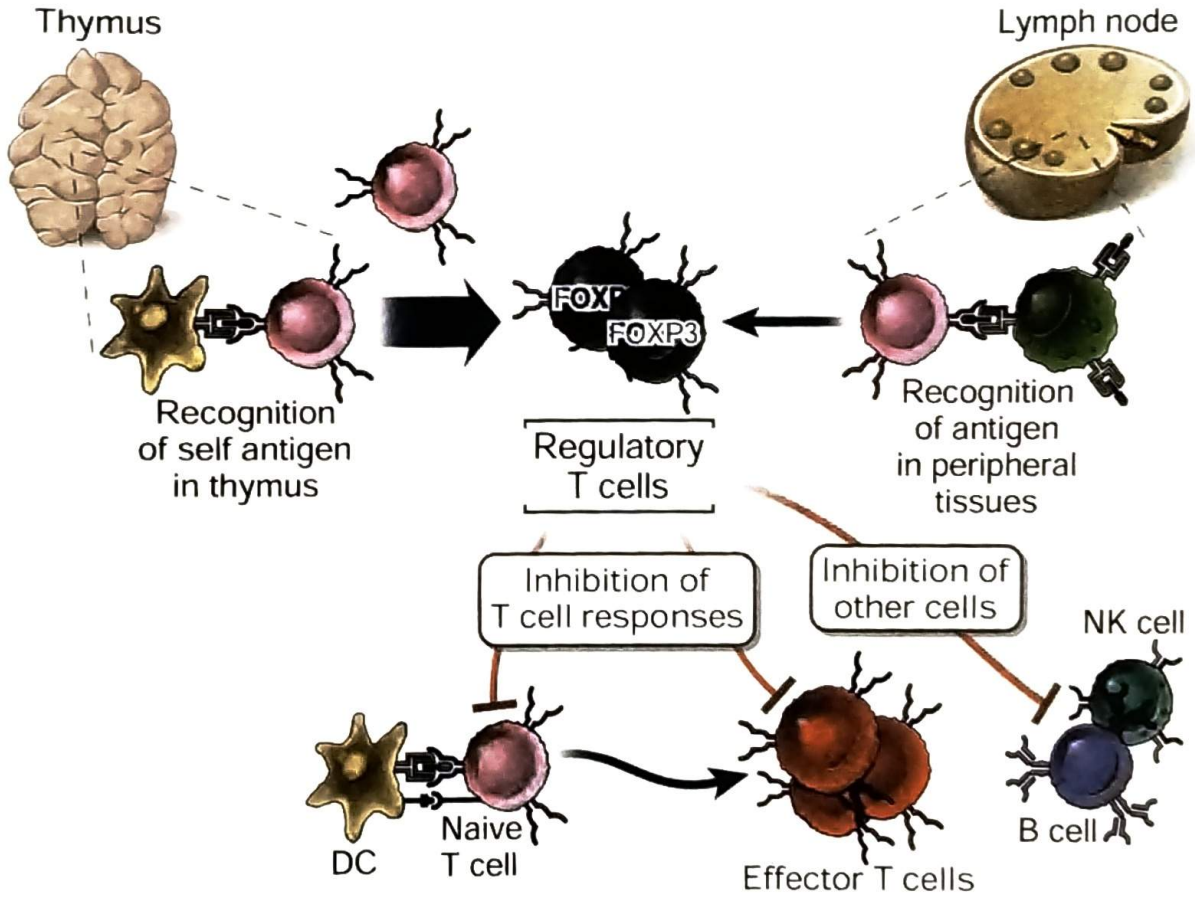
سرکوب از طریق سلول‌های T تنظیمی

این مفهوم که برخی لنفوسیت‌ها می‌توانند پاسخ‌های سایر لنفوسیت‌ها را کنترل کنند، سال‌ها پیش مطرح شده بود و پس از آن با نشان‌دادن جمعیت‌های لنفوسیت‌های T که در مطالعات آزمایشگاهی پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کردند، دنبال شد. این یافته‌های اولیه تمایل زیادی به موضوع ایجاد کرد و سلول‌های T سرکوبگر (suppressor T cells) یکی از موضوعات غالب تحقیقات ایمونولوژی در سال‌های ۱۹۸۰ شدند. به هر حال، این زمینه سابقهٔ تقریباً پرماجرایی داشته است، اصولاً به این دلیل که تلاش‌ها برای تعریف جمعیت‌های سلول‌های سرکوبگر و مکانیسم‌های فعالیت آنها بسیار ناموفق بوده‌اند. در سال‌های ۱۹۹۰، با راهکارهای بهتر برای توصیف، خالص‌سازی و آنالیز جمعیت‌های لنفوسیت‌های T که پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند، این ایده تولدی دوباره یافت. این سلول‌ها لنفوسیت‌های T تنظیمی (Treg) نام گرفتند.

لنفوسیت‌های T تنظیمی، یک زیرگروه از سلول‌های $CD4^+$ T هستند که عملکرد اصلی آنها، سرکوب پاسخ‌های ایمنی می‌باشد (شکل ۸-۱۵). سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$، سطح بالایی از زنجیره α پذیرنده IL-2 (CD25) و یک فاکتور نسخه‌برداری که FOXP3 نام دارد، را بیان می‌کنند. FOXP3 عضو خانواده سرچنگالی (forkhead) از فاکتورهای نسخه‌برداری است و برای تکامل و عملکرد بیشتر سلول‌های T تنظیمی ضروری است. نقش ضروری Treg‌های $FOXP3^+$ در حفظ تحمل به خود و جلوگیری از خودایمنی، توسط تجزیه و تحلیل بیماری‌های ارثی اثبات شده است. یک بیماری خودایمن نادر سیستمیک در انسان به نام سندرم IPEX (پلی‌اندوکرینوپاتی انتروپاتی وابسته به X با اختلال در سیستم ایمنی [immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked]) به دلیل موتاسیون‌های از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) در ژن *FOXP3* ایجاد می‌شود، که باعث نقص در سلول‌های T تنظیمی می‌گردد. این بیماری یک بیمای کشنده است، مگر اینکه کودکان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز را دریافت کنند، که در این حالت بازسازی سلول‌های Treg طبیعی اتفاق می‌افتد. موش‌هایی که موتاسیون در ژن *foxp3* به صورت خودبخودی یا تجربی در آنها القاء شده است، مبتلا به یک بیماری خودایمن چند سیستمی مشابه می‌شوند که با فقدان سلول‌های T تنظیمی $CD25^+$ همراه است، و می‌توان با وارد کردن سلول‌های T تنظیمی طبیعی از این بیماری جلوگیری کرد. این مشاهدات، اهمیت سلول‌های T تنظیمی را برای حفظ تحمل به خود اثبات می‌کند. موج بزرگ علاقه‌مندی اخیر به سلول‌های T تنظیمی به دلیل افزایش شناخت نقش‌های فیزیولوژیک، همچنین احتمال این که نقایص در این سلول‌ها می‌توانند منجر به بیماری‌های خودایمن متنوع شوند و از سوی دیگر، می‌توان از تجویز یا گسترش سلول‌های T تنظیمی برای درمان بیماری‌های التهابی استفاده کرد، به وجود آمده است.

جدول ۱-۱۵. فعالیت و عملکرد CTLA-4 و PD-1

جایگاه	CTLA-4	PD-1
اصلی عملکرد	اندام‌های لنفاوی ثانویه	بافت‌های محیطی
مرحله‌ای از پاسخ ایمنی که مهار می‌شود	القاء (فعال شدن اولیه)	فاز عملکردی
نوع سلولی که مهار می‌شود	$CD8^+ \leq CD4^+$	$CD8^+ > CD4^+$
بروز سلولی عمده	Treg، سلول‌های T فعال شده	سلول‌های T فعال شده
سیگنال اصلی مهار شده	مهارکنندهٔ رقابتی کمک محرک CD28 (با اتصال به B7 با افینیتی بالا و حذف B7 از APCها)	مهارکنندهٔ سیگنال‌رسانی CD28 و TCR: مهار سیگنال‌های وابسته به کیناز از CD28 و TCR با فراخوانی SHP2
نقش فیزیولوژیک اصلی (فرض شده)	جلوگیری از پاسخ‌های خودایمن به آنتی‌ژن‌های خودی	جلوگیری از پاسخ‌های بیش از حد (پاتولوژیک) به میکروب‌ها (به ویژه ویروس‌ها) و تعدادی از آنتی‌ژن‌های خودی



شکل ۸-۱۵. سلول‌های T تنظیمی. سلول‌های T تنظیمی با شناخت آنتی‌ژن خودی در تیموس (گاهی سلول‌های تنظیمی طبیعی نامیده می‌شوند) و (شاید در حدی کمتر) با شناخت آنتی‌ژن در اعضای لنفاوی محیطی (سلول‌های تنظیمی آداپتیو یا القاءشده نامیده می‌شوند) ایجاد می‌گردند. تکامل و بقای این سلول‌های T تنظیمی به اینترلوکین ۲ و فاکتور نسخه‌برداری FOXP3 نیاز دارد. در بافت‌های محیطی، سلول‌های T تنظیمی، فعال‌شدن و عملکردهای اجرایی سایر لنفوسیت‌های بالقوه پاتوژنیک و خودواکنشگر را سرکوب می‌کنند.

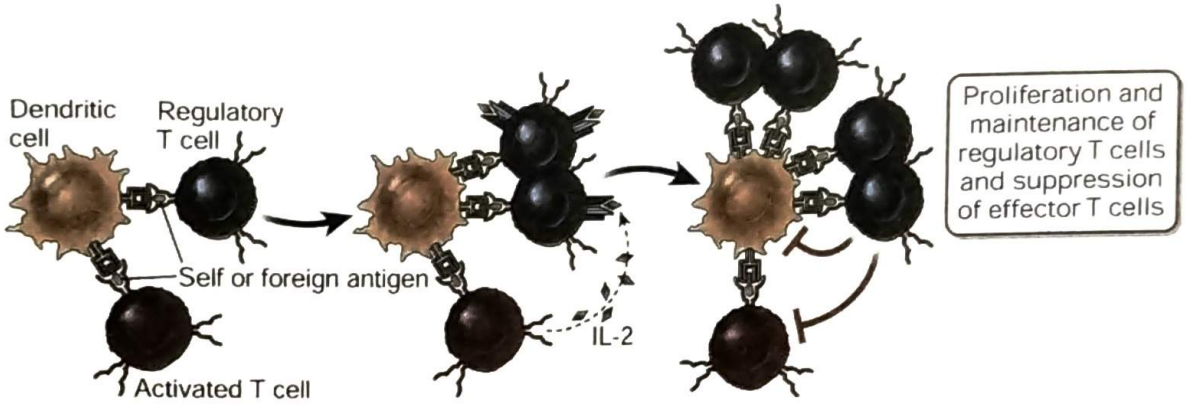
مارکرهای فنوتیپی و ناهمگونی سلول‌های T تنظیمی

اگرچه جمعیت‌های متعدد سلول T با فعالیت سرکوبگری توصیف شده‌اند، سلول‌هایی که نقش تنظیم‌کننده آنها بهتر ثابت شده است، سلول‌های $CD25^{high}$ FOXP3+ $CD4^+$ می‌باشند. FOXP3 و CD25 برای تولید، بقا و عملکرد این سلول‌ها ضروری است. این سلول‌ها معمولاً مقدار کمی از پذیرنده‌های IL-7 (CD127) را بارز می‌کنند و همانطور که از این الگوی بروز پذیرنده انتظار می‌رود، آنها از IL-2 و نه IL-7 به عنوان عامل رشد و بقای خود استفاده می‌کنند. سلول‌های T تنظیمی $FOXP3^+$ به طور معمول میزان بالای CTLA-4 را بارز می‌کنند که برای عملکرد آنها نیز ضروری است. دمتیلاسیون لوکوس ژنی *FOXP3* و دیگر لوکوس‌های ژنی که در این سلول‌ها بیان می‌شوند، باعث حفظ و نگه داشتن یک فنوتیپ پایدار برای سلول‌های T تنظیمی می‌شود و امروزه از این تغییرات اپی‌ژنتیک جهت شناسایی سلول‌های T تنظیمی در تحقیقات پایه و بالینی استفاده می‌شود. سلول‌های T تنظیمی $FOXP3^+$ براساس مکانی که تکامل پیدا می‌کنند، به دو گروه تیموسی و یا محیطی طبقه‌بندی می‌شوند (در ادامه در مورد آن بحث شده است). همچنین ممکن است زیررده‌هایی از سلول‌های T تنظیمی وجود داشته باشد که با توجه به سابقه برخورد با آنتی‌ژن (بکر، فعال‌شده و خاطره) و یا محل سکونت بافتی (لنفوئیدی و غیرلنفوئیدی) از یکدیگر متمایز شوند. سلول‌های T تنظیمی که در بافت‌های محیطی همچون روده‌ها، ریه‌ها، پوست و چربی قرار دارند، ممکن است عملکردهایی داشته باشند که مختص هر بافت باشد (بعداً اشاره خواهد شد). سلول‌های Treg در فولیکول‌های اندام‌های لنفاوی ثانویه، یعنی جایی که ممکن است پاسخ‌های آنتی‌بادی را مهار کنند، شرح داده شده‌اند. در انواع متفاوت پاسخ‌های ایمنی، ممکن است بیان پذیرنده‌های کموکاینی مشابه سلول‌های T مجری، در سلول‌های T تنظیمی القا شود. این روشی است که سلول‌های Treg در بافت‌های حاوی سلول‌های مجری، مستقر می‌شوند، و Treg‌ها را قادر می‌سازد که واکنش‌های ایمنی متنوع را در بافت‌ها کنترل نمایند.

تولید و حفظ سلول‌های T تنظیمی

سلول‌های T تنظیمی به طور کلی با شناخت آنتی‌ژن خودی در تیموس و همچنین شناخت آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه در اندام‌های لنفاوی محیطی تولید می‌شوند. در تیموس، تکامل سلول‌های T تنظیمی یکی از سرنوشت‌های سلول‌های T است که به دودمان CD4 متعهد شده‌اند و آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند. در بافت‌های محیطی، شناخت آنتی‌ژن در غیاب پاسخ‌های ایمنی ذاتی قوی موجب تولید سلول‌های تنظیمی از لنفوسیت‌های $T\,CD4^+$ بکر می‌شود و همچنین سلول‌های T تنظیمی می‌توانند پس از واکنش‌های التهابی نیز تکامل یابند. به نظر می‌رسد که اکثر سلول‌های T تنظیمی در بافت‌های لنفاوی در بروز آنتی‌ژن خودی، از تیموس مشتق شده‌اند. اگرچه مارکرهای متعددی برای تمایز بین Treg‌های تیموسی و محیطی پیشنهاد شده است، اما هنوز مشخص نیست که این مارکرها می‌توانند جهت افتراق دو زیر رده در اندام‌های لنفاوی و یا خون در موش و انسان مورد استفاده قرار بگیرند یا خیر.

تولید، بقا و صلاحیت عملکردی سلول‌های T تنظیمی وابسته به سایتوکاین IL-2 می‌باشد. بیماران مبتلا به موتاسیون‌های هموزیگوت در زنجیره α یا β پذیرنده IL-2، دچار خودایمنی سیستمیک شده و سلول‌های T تنظیمی عملکردی کمی دارند. موش‌هایی که در آنها ژن IL-2 یا زنجیرهٔ α یا β از پذیرندهٔ IL-2، حذف شده است، نیز نوعی خودایمنی پیدا می‌کنند که با بیماری التهابی روده (IBD)، آنمی همولیتیک خودایمن و اتوآنتی‌بادی‌های متعدد (شامل آنتی‌بادی‌های ضد اریتروسیت و آنتی‌بادی‌های ضد DNA) تظاهر می‌یابد. این موش‌ها کاهش قابل توجهی در تعداد سلول‌های T تنظیمی $FOXP3^+\ CD25^+$ نشان می‌دهند و بیماری آنها می‌تواند با تزریق این سلول‌ها اصلاح شود. IL-2 در تیموس تمایز سلول‌های T را به زیررده تنظیمی افزایش می‌دهد و برای حفظ این جمعیت سلولی در بافت‌های محیطی مورد نیاز است. به علت این که سلول‌های T تنظیمی $FOXP3^+$، IL-2 تولید نمی‌کنند، این فاکتور رشد توسط سلول‌های T معمولی در پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی یا بیگانه تأمین می‌شود (شکل ۹-۱۵). IL-2، فاکتور نسخه‌برداری STAT5 را فعال می‌کند که بروز FOXP3 و سایر ژن‌های دخیل در عملکرد سلول‌های T تنظیمی را افزایش می‌دهد. این نتایج مبنای کارآزمایی‌های بالینی در دست اجرا می‌باشد که توانایی IL-2 را در افزایش سلول‌های



شکل ۹-۱۵. نقش IL-2 در حفظ سلول‌های T تنظیمی. تولید سایتوکاین اینترلوکین ۲ (IL-2) توسط سلول‌های T معمولی پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های خودی یا بیگانه بر سلول‌های T تنظیمی، (Treg) شناسایی کنندهٔ آنتی‌ژن بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن اثر کرده و عملکرد و بقای سلول‌های Treg را ارتقاء می‌بخشد که منجر به توانمند ساختن آنها در کنترل پاسخ‌های سلول‌های T معمولی می‌شود.

T تنظیمی در انسان و برای کنترل بیماری پیوند علیه میزبان، التهاب خودایمن و رد پیوند، مورد آزمایش قرار می‌دهد.

به منظور تولید برخی از سلول‌های T تنظیمی سایتوکاین TGF-β مورد نیاز می‌باشد. کشت سلول‌های T بکر با آنتی‌بادی‌های فعال‌کننده ضد TCR به همراه TGF-β (و IL-2 که پیشتر بحث شد)، می‌تواند تکامل سلول‌های تنظیمی را در شرایط خارج از بدن (in vitro) القاء نماید. در موش‌ها، حذف TGF-β یا بلوکه کردن سیگنال‌های TGF-β در سلول‌های T منجر به بیماری التهابی سیستمیکی می‌شود که به علت فعال‌شدن بدون کنترل لکوسیت ایجاد می‌گردد. TGF-β، بروز FOXP3 را تحریک می‌کند، و این می‌تواند نقش اصلی آن در تکامل سلول Treg باشد.

جمعیت‌های خاص یا زیرردەهایی از سلول‌های دندریتیک ممکن است به صورت ویژه برای تحریک تکامل سلول‌های T تنظیمی در بافت‌های محیطی مهم باشند. شواهدی وجود دارد که سلول‌های دندریتیکی که در معرض رتینوئیک اسید (یک آنالوگ ویتامین A) قرار گرفته‌اند، القاءکننده‌های سلول‌های T تنظیمی، مخصوصاً در بافت‌های لنفوئید مخاطی محسوب می‌شوند (فصل ۱۴ را ببینید).

مکانیسم‌های عمل سلول‌های T تنظیمی

به نظر می‌رسد سلول‌های T تنظیمی پاسخ‌های ایمنی را در چند مرحله، از القای فعال‌شدن سلول T بکر در اندام‌های لنفاوی تا مراحل اجرایی این پاسخ‌ها در بافت‌ها، سرکوب می‌کنند. آنها پاسخ‌های سلول T را عمدتاً به وسیله مهار توانایی تحریکی سلول‌های دندریتیک (DCها) و همچنین با سرکوب کردن فعالسازی سلول T، کنترل می‌نمایند. سلول‌های T تنظیمی هم‌چنین ممکن است فعال شدن سلول B را سرکوب نمایند و موجب مهار تکثیر و تمایز سلول‌های NK شوند. اگرچه مکانیسم‌های متعددی از سرکوب مطرح شده‌اند، در ادامه مکانیسم‌هایی که با اطلاعات موجود بهتر تأیید شده‌اند، بررسی شده‌اند.

- ***مهار تحریک کمکی، به واسطه CTLA-4.*** CTLA-4 سطح سلول‌های تنظیمی با مولکول‌های B7 بر روی سلول‌های APC متصل شده و با حذف این مولکول‌ها، B7 در دسترس جهت تحریک کمکی به واسطه CD28 را کاهش می‌دهند (شکل ۶-۱۵ را ببینید).
- ***تولید سایتوکاین‌های سرکوبگر سیستم ایمنی IL-10 و TGF-β.*** این سایتوکاین‌ها در ادامه بحث شده‌اند.
- ***مصرف IL-2.*** به علت بروز زیاد پذیرندهٔ IL-2، این سلول‌ها IL-2 را جذب نموده و باعث محرومیت دیگر جمعیت‌های سلولی از این فاکتور رشد می‌گردند که در نهایت منجر به کاهش تکثیر و تمایز دیگر سلول‌های وابسته به IL-2 می‌شود.

هنوز قطعی نشده است که آیا همه سلول‌های تنظیمی با تمامی این مکانیسم‌ها عمل می‌کنند یا این که زیر

جمعیت‌هایی وجود دارند که از مکانیسم‌های مختلفی برای کنترل پاسخ‌های ایمنی استفاده می‌نمایند. در واقع، شواهدی وجود دارد که در انسان‌ها، دو جمعیت مختلف سلول‌های T تنظیمی وجود دارند که با بروز FOXP3 یا تولید IL-10 از هم متمایز می‌شوند، اما این جداسازی ممکن نیست مطلق باشد.

سایتوکاین‌های مهارکننده تولید شده توسط سلول‌های T تنظیمی

TGF-β و IL-10 هم در تولید و هم در عملکردهای سلول‌های T تنظیمی دخیل هستند. این سایتوکاین‌ها علاوه بر سلول‌های T تنظیمی توسط انواع بسیاری از سلول‌های دیگر تولید می‌شوند و روی آنها، علاوه بر سلول‌های T تنظیمی تأثیر می‌گذارند. در اینجا خصوصیات و اعمال این سایتوکاین‌ها مورد بحث قرار می‌گیرند.

TGF-β (Transforming Growth Factor-β) (فاکتور رشد تغییر شکل دهنده β). TGF-β به عنوان یک پروتئین تولید شده توسط تومور که بقای سلول‌های سرطانی را در in vitro افزایش می‌داد، کشف شد. در واقع خانواده‌ای از مولکول‌ها هستند که در ارتباط بسیار نزدیک با یکدیگرند و توسط ژن‌های مجزایی کد می‌شوند و عموماً TGF-β1، TGF-β2 و TGF-β3 نامیده می‌شوند. سلول‌های سیستم ایمنی اساساً TGF-β1 را می‌سازند. TGF-β1 توسط سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$، ماکروفاژهای فعال شده و بسیاری از دیگر انواع سلول‌ها ساخته می‌شود. پردازش TGF-β، پذیرنده TGF-β، و سیگنال‌رسانی پایین‌دست این پذیرنده‌ها، در **فصل ۷** شرح داده شده است.

TGF-β نقش‌های متنوع و مهم متعددی در سیستم ایمنی دارد:

- ***TGF-β، تکثیر و اعمال اجرایی سلول‌های T و فعال‌شدن ماکروفاژها را مهار می‌کند.*** TGF-β، فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ را مهار می‌کند اما یکی از سایتوکاین‌هایی است که توسط ماکروفاژهای فعال شده توسط مسیرهای فرعی (alternative) ترشح می‌شود (**فصل ۱۰** را ببینید). TGF-β همچنین فعال‌شدن سایر سلول‌ها همانند نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال را سرکوب می‌کند. با این اعمال مهاری، TGF-β، پاسخ‌های التهابی و ایمنی را کنترل می‌کند.
- ***TGF-β تمایز زیر رده‌های سلول‌های T با عملکردهای مجزا را تنظیم می‌کند.*** همانطور که قبلاً بحث شد، TGF-β تکامل سلول‌های T تنظیمی $FOXP3^+$ محیطی را تحریک می‌کند، که این امر در in vitro به خوبی نشان داده شده است. همراه با سایتوکاین‌های تولید شده در جریان پاسخ‌های ایمنی ذاتی همانند IL-1 و IL-6، TGF-B تکامل زیر رده Th17 از سلول‌های $CD4^+$ T را با استفاده از توانایی خود در القاء فاکتور نسخه‌برداری RORγt افزایش می‌دهد (فصل ۱۰ را ببینید). توانایی TGF-β برای سرکوب پاسخ‌های التهابی و ایمنی، تا حدی از طریق تولید سلول‌های T تنظیمی و همچنین از راه افزایش تکامل سلول‌های پیش التهابی Th17 در حضور سایر سایتوکاین‌ها می‌باشد که نمونه جالبی از این موضوع است که چگونه یک سایتوکاین واحد می‌تواند عملکردهای متنوع و گاه مخالف یکدیگر با توجه به زمینه‌ای که در آن تولید می‌شود، داشته باشد. TGF-β همچنین می‌تواند تکامل زیر رده‌های Th1 و Th2 را مهار سازد.
- ***TGF-β تولید آنتی‌بادی‌های ایمونوگلبولین A (IgA) را با القای سلول‌های B برای تعویض ایزوتیپ تحریک می‌کند.*** IgA مهم‌ترین ایزوتیپ آنتی‌بادی می‌باشد که در ایمنی مخاطی مورد نیاز است (فصل ۱۴ را ببینید).
- ***TGF-β، ترمیم بافتی را پس از فرونشستن واکنش‌های ایمنی و التهابی موضعی پیش می‌برد.*** این عملکرد عمدتاً با توانایی TGF-β برای تحریک ساخت کلاژن و تولید آنزیم تغییر دهنده ماتریکس توسط ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها و افزایش آنژیوژنز (رگ‌زایی) انجام می‌شود. این سایتوکاین ممکن است یک نقش پاتولوژیک در بیماری‌هایی که فیبروز در آنها یک جزء مهم است، مثل فیبروز ریوی و اسکلروز سیستمیک، داشته باشد.

اینترلوکین ۱۰ (IL-10). IL-10 یک مهارکننده

ماکروفاژهای فعال شده و DCها است و بنابراین در کنترل واکنش‌های ایمنی ذاتی و ایمنی با واسطه سلول دخیل است. این سایتوکاین یک عضو از خانواده سایتوکاین‌های هترودایمریک است که شامل IL-22، و دیگر سایتوکاین‌ها می‌باشند. پذیرنده IL-10 به خانواده پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع II (مشابه پذیرنده برای IFNها) تعلق دارد و شامل دو زنجیره می‌باشد که با کینازهای خانواده جانوس JAK1 و TYK2 همراه می‌شود و STAT3 را فعال می‌کنند. IL-10 توسط بسیاری از جمعیت‌های سلول‌های ایمنی نظیر ماکروفاژهای فعال شده و DCها، سلول‌های Treg و سلول‌های Th1 و Th2 تولید می‌شود. از آنجا که این سایتوکاین توسط DCها و ماکروفاژها تولید می‌شود و آنها را مهار می‌کند، به عنوان یک تنظیم کننده با بازخورد (فیدبک) منفی (negative feedback regulator) عمل می‌کند. IL-10 همچنین توسط بعضی از لنفوسیت‌های B که سلول‌های B تنظیمی نامیده می‌شوند و عملکرد سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی آنها نشان داده شده است، تولید می‌شود.

اثرات بیولوژیک IL-10 از توانایی آن در مهار بسیاری از عملکردهای ماکروفاژهای فعال شده و DCها حاصل می‌شود.

- ***IL-10 تولید IL-12 را توسط DCها و ماکروفاژهای فعال شده مهار می‌کند.*** از آنجا که IL-12 یک محرک اصلی برای ترشح IFN-γ است که نقش مهمی در واکنش‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو با واسطه سلول در برابر میکروب‌های داخل سلولی دارد، IL-10 تمامی این چنین واکنش‌هایی را سرکوب می‌کند. در واقع، IL-10 در ابتدا به عنوان یک سایتوکاین که تولید IFN-γ را مهار می‌کرد، شناخته شد.
- ***IL-10 بروز کمک محرک‌ها و مولکول های MHC کلاس II را بر روی DCها و ماکروفاژها مهار می‌کند.*** به دلیل این اعمال، IL-10 فعال‌شدن سلول T را مهار می‌کند و واکنش‌های ایمنی وابسته به سلول را پایان می‌دهد.

نوزادانی که به صورت هموزیگوت موتاسیون از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) در ژن *IL-10* یا در ژن پذیرندهٔ IL-10 دارند، توسعه کولیت شدید قبل از سن یک سالگی را نشان می‌دهند. موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-10، در تمام سلول‌ها و یا فقط در سلول‌های T تنظیمی نیز مبتلا به کولیت می‌شوند که احتمالاً به علت فعال‌شدن غیرقابل کنترل لنفوسیت‌ها و ماکروفاژهای واکنش دهنده به میکروب‌های روده‌ای می‌باشد. براساس این یافته‌ها، تصور بر این است که این سایتوکاین به طور ویژه برای کنترل واکنش‌های التهابی در بافت‌های مخاطی، مخصوصاً دستگاه گوارش مهم است (فصل ۱۴ را ببینید).

ویروس اپشتین ـ بار (Epstein-Barr virus) حاوی یک ژن هومولوگ با IL-10 انسانی است و IL-10 ویروسی فعالیت‌های مشابهی با سایتوکاین طبیعی دارد. این مسئله این احتمال جالب را مطرح می‌کند که به دست آوردن ژن مشابه IL-10 در حین تکامل ویروس، به آن این توانایی را داده است که ایمنی میزبان را مهار کند و بنابراین امتیاز بقاء در میزبان آلوده به عفونت را داشته باشد.

نقش سلول‌های T تنظیمی در تحمل خودی و خودایمنی

روشن‌شدن اساس ژنتیکی سندرم IPEX و بیماری مشابه آن در موش‌ها، که توسط موتاسیون‌هایی در ژن *Foxp3* ایجاد شده‌اند (که قبلاً توضیح داده شد)، شواهد قانع‌کننده‌ای برای اهمیت سلول‌های T تنظیمی در حفظ تحمل به خود و هومئوستاز سیستم ایمنی می‌باشند. تلاش‌های متعددی انجام شده‌اند تا نقایص، تکاملی یا عملکردی سلول‌های T تنظیمی را در بیماری‌های خودایمن بسیار شایع و بیماری‌های التهابی در انسان‌ها، همانند IBD، دیابت نوع I و مولتیپل اسکلروزیس (MS) و هم‌چنین اختلالات آلرژیک شناسایی کنند. نقایص در سلول‌های Treg یا مقاومت سلول‌های مجری به سرکوب توسط سلول‌های Treg، احتمالاً در پاتوژنز این بیماری‌ها دخیل است. با این حال، تعیین نقش دقیق نقایص سلول Treg در این بیماری‌های شایع دشوار است، این امر تا حدی به این دلیل است که تعیین و شمارش سلول‌های Treg عملکردی در انسان، چالش برانگیز است.

همچنین این امکان بالقوه برای افزایش سلول‌های تنظیمی در کشت و تزریق مجدد آنها به بیماران برای کنترل پاسخ‌های ایمنی پاتولوژیک وجود دارد. انتقال سلول‌های T

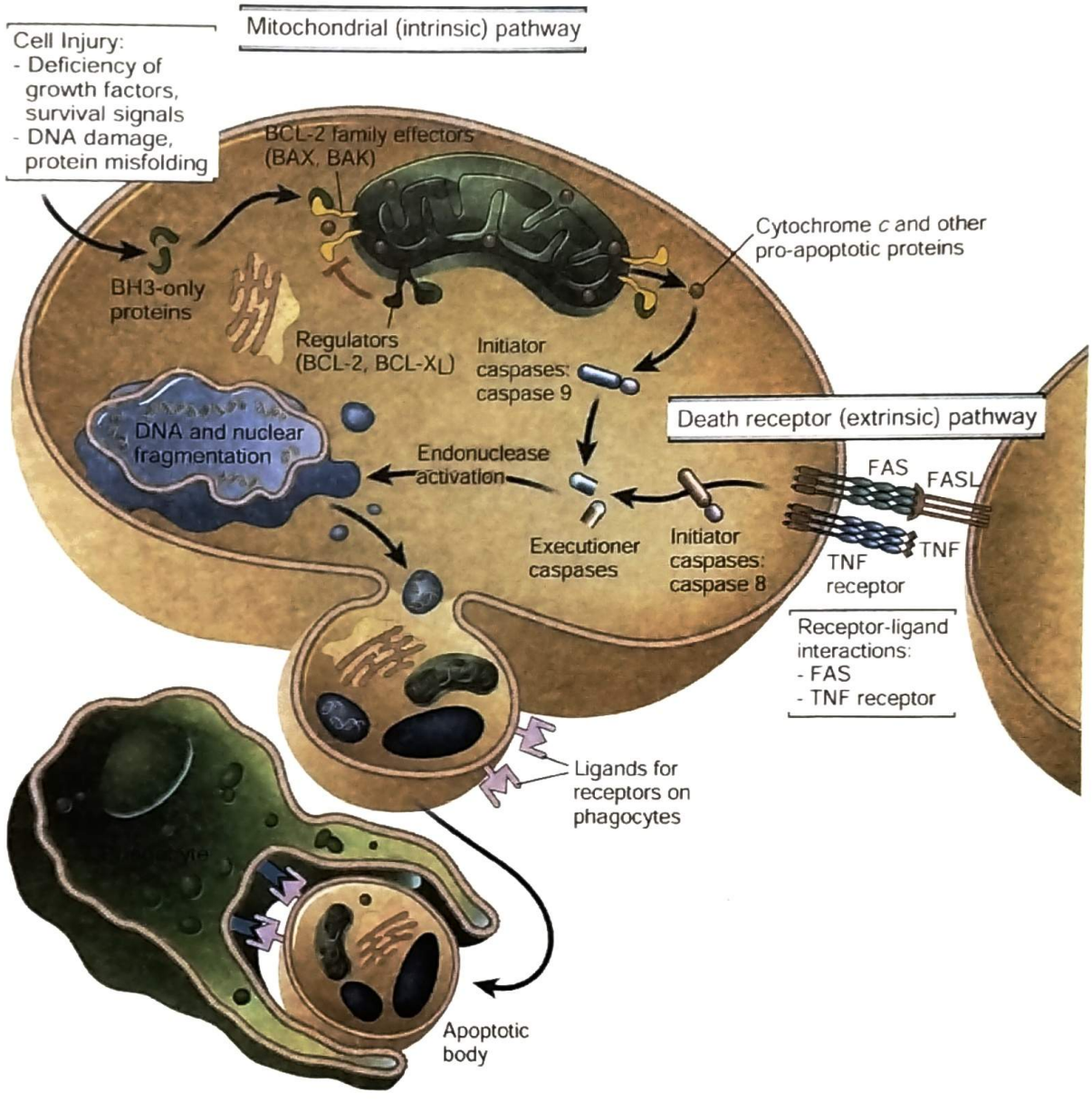
تنظیمی جهت درمان رد پیوند، بیماری پیوند علیه میزبان و اختلالات خودایمن و دیگر اختلالات التهابی در کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام می‌باشد. به علاوه، کارآزمایی‌های بالینی جهت گسترش این سلول‌ها در بیماران، از طریق تجویز سایتوکاین IL-2 در دوزها یا فرم‌هایی که به صورت ترجیحی به CD25 متصل شوند و در نتیجه Treg‌ها را فعال کنند، در جریان است.

علاوه بر اهمیت سلول‌های Treg در کنترل خودایمنی، نشان داده شده که Treg‌ها نقش‌های متعدد دیگری نیز دارند. زیررده‌های Treg با شاخصه‌های نسخه‌برداری به خصوص در بافت‌های متعددی حضور دارند و نقش‌های دیگری را به اجرا می‌گذارند که برای آن بافت‌ها سودمند باشد. Treg‌های مقیم در پوست، عضله و اندام‌های دیگر نظیر ریه باعث تقویت ترمیم بافت و تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی می‌شوند، لذا به بازگشت انسجام بافتی پس از پایان یافتن واکنش‌های التهابی کمک می‌کنند. Treg‌های بافت چربی متابولیسم چربی را کنترل می‌کند. Treg‌ها همچنین برای حفظ تحمل جنینی و جلوگیری از رد جنین ضروری هستند و در جلوگیری از پاسخ‌های التهابی علیه میکروب‌های کومنسال نقش دارند **(فصل ۱۴ را ببینید)**.

حذف سلول‌های T توسط مرگ سلولی آپوپتوتیک

لنفوسیت‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا، شناسایی می‌کنند یا آنهایی که دائماً توسط آنتی‌ژن‌ها تحریک می‌شوند، از طریق آپوپتوز می‌میرند. دو مسیر عمده آپوپتوز وجود دارد (شکل ۱۰-۱۵)، که هر دوی آنها در حذف محیطی سلول‌های T بالغ دخالت دارند.

- **مسیر میتوکندریایی (یا داخلی)** توسط پروتئین‌های خانواده BCL-2 تنظیم می‌شود که بعد از عضو اول این خانواده، یعنی BCL-2 (که به عنوان انکوژن در لنفوم سلول B کشف شد و نشان داده شد که آپوپتوز را مهار می‌کند)، نام‌گذاری شدند. برخی اعضای این خانواده پروآپوپتوتیک و سایرین ضدآپوپتوز هستند. این مسیر زمانی آغاز می‌شود که پروتئین‌های سیتوپلاسمی از خانواده BCL-2 که به زیرخانواده «BH3-only» تعلق دارند، (از این نظر به این نام خوانده می‌شوند که یک دومین دارند که هومولوگ سومین دومین حفظ شده از BCL-2 می‌باشد)، در نتیجه عدم دریافت فاکتور رشد، محرک مضر، آسیب DNA یا انواع خاصی از انتقال سیگنال با واسطه پذیرنده (برای مثال سیگنال‌رسانی قوی که توسط آنتی‌ژن‌های خودی در لنفوسیت‌های نابالغ ایجاد می‌شود) القاء یا فعال می‌شوند. پروتئین‌های BH3-only را می‌توان به عنوان حسگر (sensor) های استرس سلولی در نظر گرفت که به اجراکننده‌ها و تنظیم‌کننده‌های مرگ متصل می‌شوند و آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مهمترین این حسگرها در لنفوسیت‌ها، پروتئینی به نام BIM است. BIM فعال شده به دو پروتئین اجرایی پروآپوپتوتیک از خانواده BCL-2 به نام‌های BAX و BAK متصل می‌شود. این دو پروتئین الیگومریزه می‌شوند و به غشای خارجی میتوکندری وارد شده و منجر به افزایش نفوذپذیری میتوکندری می‌شوند. فاکتورهای رشد و سایر سیگنال‌های بقاء، بروز اعضای ضد آپوپتوز خانواده BCL-2، مثل BCL-2 و $BCL\text{-}X_L$ را القاء می‌کنند که به عنوان مهارکننده‌های آپوپتوز با بلوکه کردن BAX و BAK و در نتیجه حفظ میتوکندری به صورت دست نخورده عمل می‌کنند. پروتئین‌های BH3-only همچنین به عنوان آنتاگونیست BCL-2 و $BCL\text{-}X_L$ عمل می‌کنند. وقتی سلول‌ها از سیگنال‌های بقاء محروم می‌شوند، میتوکندری به علت اعمال حسگرهای پروتئینی BH3-only و اجراکننده‌های BAX و BAK و کمبود نسبی پروتئین‌های ضدآپوپتوز همانند BCL-2 و $BCL\text{-}X_L$ نفوذپذیر می‌شود و نشت می‌کند. در نتیجه بسیاری از اجزای میتوکندری شامل سیتوکروم c به داخل سیتوزول نشت می‌کنند و آنزیم‌های سیتوزولی به نام **کاسپازها** را فعال می‌کنند. سیتوکروم c به پروتئین سیتوزولی به نام APAF-1 متصل شده سپس پروکاسپاز ۹ الیگومریزه و فعال شده، منجر به فعال‌شدن کاسپاز ۹ می‌گردد. کاسپاز ۹ به نوبهٔ خود شکسته شده و بنابراین کاسپازهای پایین دست را فعال می‌کند و این امر منجر به قطعه قطعه‌شدن DNA هسته‌ای و سایر تغییراتی می‌شود که در نهایت به مرگ سلولی منجر می‌شود.



شکل ۱۰-۱۵. مسیرهای آپوپتوز. آپوپتوز با مسیرهای میتوکندریایی و پذیرنده مرگ القاء می‌شود که در متن توضیح داده شده است و منجر به قطعه‌قطعه‌شدن سلول مرده و فاگوسیتوز اجسام آپوپتوتیک می‌شود.

- **در مسیر پذیرنده مرگ (یا خارجی)**، پذیرنده‌های سطح سلول که متعلق به ابرخانواده پذیرنده TNF هستند، توسط لیگاندهای ابرخانواده TNF اشغال می‌شوند. پذیرنده‌ها الیگومریزه می‌شوند و پروتئین‌های آداپتور سیتوپلاسمی را فعال می‌کنند که باعث تجمع پروکاسپاز ۸ می‌شوند، هنگامی که پروکاسپاز اولیگومریزه شد به طور خود به خود شکسته می‌شود و فرم فعال کاسپاز ۸ تولید می‌گردد. کاسپاز ۸ فعال کاسپازهای پایین دست را می‌شکند و مجدداً منجر به آپوپتوز می‌شود. در سلول‌های T مهم‌ترین پذیرندهٔ مرگ FAS (CD95) و لیگاند آن FAS لیگاند (FASL) می‌باشد. FAS عضوی از خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF و FASL همولوگ TNF می‌باشد. در بسیاری از انواع سلول‌ها، کاسپاز ۸، یک پروتئین BH3-only را که BID نامیده می‌شود و به BAX و BAK متصل می‌گردد، می‌شکند و فعال می‌کند که این عمل آپوپتوز را از طریق مسیر میتوکندریایی القاء می‌کند. بنابراین مسیر میتوکندریایی می‌تواند سیگنال‌رسانی پذیرنده مرگ را تشدید نماید.

در سلول‌هایی که در حال آپوپتوز هستند، قطعاتی از هسته و سیتوپلاسم جدا شده و در ساختارهایی متصل به غشاء محصور می‌شوند که به نام اجسام آپوپتوتیک (apoptotic bodies) نامیده می‌شوند. همچنین تغییرات بیوشیمیایی در غشاء پلاسمایی رخ می‌دهند که شامل در معرض قرارگرفتن لیپیدهایی مثل فسفاتیدیل سرین می‌باشد که به طور طبیعی در سطح داخلی غشای پلاسمایی قرار دارند. این تغییرات توسط پذیرنده‌های سطح سلولی فاگوسیت‌ها شناسایی می‌شوند و اجسام آپوپتوتیک و سلول‌ها سریعاً دربر گرفته شده و حذف می‌شوند، بدون این که بتوانند پاسخ التهابی میزبان را تحریک کنند. این فرآیند افروسیتوز (efferocytosis) به علاوه، فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوتیک احتمالاً تولید مدیاتورهای ضد التهابی توسط ماکروفاژها را القاء می‌کند.

بهترین شاهد برای درگیری دو مسیر آپوپتوتیک در حذف لنفوسیت‌های بالغ خودواکنشگر، تخریب ژنتیکی هر یک از این دو مسیر در موش‌ها می‌باشد که منجر به خودایمنی سیستمیک می‌شود و اگر هر دو مسیر از کار افتاده باشد، بیماری شدیدتر است. موتاسیون‌های FAS، FASL و یا کاسپازهای پایین دست، باعث ایجاد یک بیماری خودایمن به نام سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن (autoimmune lymphoproliferative syndrome [ALPS]) می‌شود. این دو مسیر مرگ می‌توانند از راه‌های مختلف برای حفظ تحمل به خود عمل نمایند.

- سلول‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را در غیاب کمک محرک شناسایی می‌کنند، می‌توانند آپوپتوز را از مسیر میتوکندریایی القا نمایند. در پاسخ‌های ایمنی طبیعی، لنفوسیت‌های پاسخ‌دهنده سیگنال‌هایی را از TCR، کمک محرک‌ها و فاکتورهای رشد دریافت می‌کنند. این سیگنال‌ها، بروز پروتئین‌های ضد آپوپتوز از خانواده BCL-2 (BCL-2، $BCL\text{-}X_L$) را تحریک می‌کنند و بنابراین از آپوپتوز جلوگیری می‌کنند و بقاء سلولی را افزایش می‌دهند که مقدمه لازم برای تکثیر می‌باشد. وقتی سلول‌های T آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا (avidly) شناسایی می‌کنند، می‌توانند BIM را فعال کنند که مرگ از مسیر میتوکندریایی را همانطور که قبلاً بحث شد، برمی‌انگیزد. در همان زمان، به دلیل نبود نسبی کمک تحریک و فاکتورهای رشد، اعضای ضدآپوپتوز از خانواده BCL-2، به میزان کمی باقی می‌مانند و در نتیجه فعالیت‌های BAX و BAK عملکردی، خنثی نمی‌شوند. مسیر آپوپتوز میتوکندریایی وابسته به BIM، همچنین در گزینش منفی سلول‌های T خود واکنشگر در تیموس (که قبلاً بحث شد) و در فاز بازگشت (کاهش) پاسخ‌های ایمنی پس از حذف آنتی‌ژن آغازکننده (فصل ۹ را ببینید) دخالت دارد.
- تحریک مکرر سلول‌های T منجر به بروز همزمان پذیرنده مرگ FAS و لیگاند آن (FAS-L) می‌شود و اشغال FAS، مرگ آپوپتوتیک را تحریک می‌نماید. هنگامی که سلول‌های T به صورت مکرر فعال می‌شوند، FAS و FASL هر دو بر سطح سلول بارز می‌شوند و اتصال لیگاند به پذیرنده، آبشار کاسپازها را فعال می‌کند که در نهایت منجر به مرگ آپوپتوتیک سلول‌ها می‌شود. همین مسیر آپوپتوز ممکن است در حذف لنفوسیت‌های B خودواکنشگر نیز در محیط (بعداً بحث می‌شود) نقش داشته باشد.

فاکتورهایی که تولروژنیسیته آنتی‌ژن‌های خودی را تعیین می‌کنند

مطالعات با تعداد گوناگونی از مدل‌های تجربی نشان داده‌اند که بسیاری از ویژگیهای آنتی‌ژن‌های پروتئینی تعیین می‌کنند که این آنتی‌ژن‌ها تولرانس یا فعال‌شدن سلول T را القاء خواهند کرد (جدول ۲-۱۵). آنتی‌ژن‌های خودی، خواص گوناگونی دارند که آنها را تحمل‌زا می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها در اعضای لنفاوی زایا بارز می‌گردند و توسط لنفوسیت‌های نابالغ شناسایی می‌شوند. در بافت‌های محیطی، آنتی‌ژن‌های خودی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های اختصاصی را برای زمان‌های طولانی درگیر می‌کنند که بدون ایجاد التهاب یا درگیری ایمنی ذاتی می‌باشد.

ماهیت سلول‌های دندریتیک که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند، به عنوان یک تعیین کننده مهم پاسخ‌های بعدی محسوب می‌شود. DCهای ساکن در اندام‌های لنفاوی و بافت‌های غیرلنفاوی ممکن است آنتی‌ژن‌های خودی را به لنفوسیت‌های T عرضه کرده و

جدول ۲-۱۵. فاکتورهای تعیین‌کنندهٔ ایمنی‌زا بودن یا تحمل‌زا بودن آنتی‌ژن‌های پروتئینی

عامل	عواملی که در جهت تحریک پاسخ‌های ایمنی هستند	عواملی که در جهت تحمل هستند
دوام	کوتاه‌مدت (با پاسخ ایمنی حذف می‌شود)	بلندمدت، منجر به درگیرشدن پایدار پذیرندهٔ آنتی‌ژن می‌شود
راه ورود؛ محل استقرار	زیرجلدی، داخل جلدی، عدم حضور در اندام‌های زایا	وریدی، مخاطی، حضور در اندام‌های زایا
وجود ادجوان‌ها	آنتی‌ژن‌ها به همراه ادجوان‌ها: کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها را القا می‌کند	آنتی‌ژن‌ها بدون ادجوان‌ها: سطوح پایین کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها
ویژگی‌های APC	سلول‌های دندریتیک بالغ: میزان زیاد کمک‌محرک‌ها	سلول‌های دندریتیک نابالغ (در حال استراحت): میزان کم کمک‌محرک‌ها و سایتوکاین‌ها

تحمل را حفظ نمایند. در حالت طبیعی DCهای بافتی در وضعیت استراحت (نابالغ) به سر می‌برند و کمک محرک‌ها را در حد کم بارز می‌کنند. برخی از آنها احتمالاً به میزان کم در حال عبور و مرور از اپی‌تلیال به اندام‌های لنفاوی ثانویه، حتی در شرایط پایدار (در غیاب عفونت یا التهاب)، می‌باشند. این APCها ممکن است آنتی‌ژن‌های خودی را بدون فراهم کردن کمک محرک‌های قدرتمند به طور مداوم به سلول‌های T عرضه نمایند و سلول‌های T که این آنتی‌ژن‌ها، را شناسایی می‌کنند به جای اینکه لنفوسیت مجری و خاطره شوند، آنرژیک شده و یا به لنفوسیت‌های T تنظیمی متمایز گردند. در مقایسه، سلول‌های دندریتیک که توسط میکروب‌ها فعال شده‌اند، APCهای اصلی برای آغاز پاسخ‌های سلول T هستند (فصل ۶ را ببینید). همان طور که بعداً بحث خواهیم کرد، عفونت و التهاب موضعی ممکن است DCهای مقیم را فعال نمایند و منجر به افزایش بروز کمک‌محرک‌ها، شکسته‌شدن تحمل و ایجاد واکنش‌های خودایمن بر علیه آنتی‌ژن‌های بافتی شوند. تمایل زیادی وجود دارد تا ویژگی‌های DCها را به منظور افزایش یا مهار پاسخ‌های ایمنی برای اهداف درمانی، مورد دستکاری قرار دهند.

درک ما از مکانیسم‌هایی که سیگنال‌های دریافتی سلول T در هنگام شناسایی آنتی‌ژن را با سرنوشت سلول مرتبط می‌سازد هنوز کامل نیست. این مفاهیم، به طور عمده بر مدل‌های حیوانی استوار است که در آنها آنتی‌ژن‌ها به موش‌ها تزریق می‌شوند و یا توسط ترانس‌ژن‌های بارز شده در موش‌ها تولید می‌شوند. یکی از چالش‌های ادامه‌دار در این زمینه تعیین مکانیسم‌هایی است که توسط آنها، آنتی‌ژن‌های خودی مختلف (بارز شده به صورت طبیعی)، تحمل را خصوصاً در انسان القاء می‌کنند.

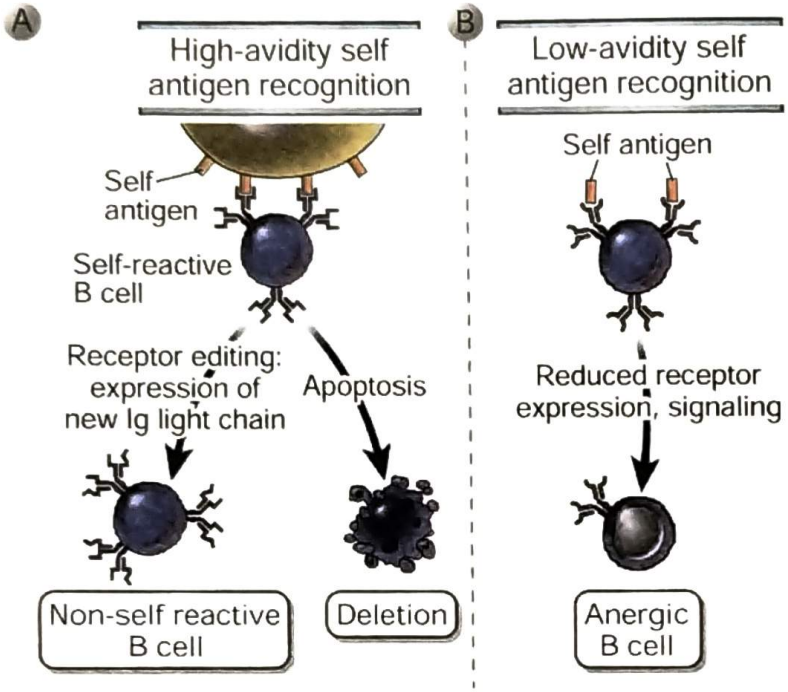
تحمل لنفوسیت B

تولرانس در لنفوسیت‌های B برای حفظ عدم پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های خودی مستقل از تیموس (T-independent) نظیر پلی‌ساکاریدها و لیپیدها ضروری است. همچنین تولرانس سلول B ممکن است در پیشگیری از پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نقش ایفا کند. مطالعات تجربی، چندین مکانیسم مختلف را مشخص ساخته‌اند که به وسیله آنها برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است باعث توقف در بلوغ و فعال‌شدن سلول B شود.

تحمل مرکزی سلول B

لنفوسیت‌های B در طول بلوغشان در مغز استخوان، در ابتدا IgM را به عنوان پذیرنده آنتی‌ژنی خود بروز می‌دهند و در این مرحله از نظر عملکرد نابالغ هستند (**فصل ۸** را ببینید). اگر این لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا در مغز استخوان شناسایی کنند، ویژگی خود را تغییر می‌دهند، و یا حذف می‌شوند (شکل ۱۱-۱۵).

- ***ویرایش پذیرنده.*** اگر سلول‌های B نابالغ، آنتی‌ژن‌های خودی را که در غلظت‌های بالا در مغز استخوان وجود دارند شناسایی کنند، به ویژه، در صورتی که آنتی‌ژن به شکل چند ظرفیتی (multivalent) عرضه شود (به عنوان مثال در سطح سلول)، بسیاری از پذیرنده‌های



شکل ۱۱-۱۵. تحمل مرکزی در سلول‌های B. A. سلول‌های B نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را در مغز استخوان با اویدیتی بالا شناسایی می‌کنند (برای مثال آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی روی سلول‌ها)، توسط آپوپتوز می‌میرند یا ویژگی پذیرنده آنتی‌ژنی خود را تغییر می‌دهند (ویرایش پذیرنده که تنها زنجیرهٔ سبک را درگیر می‌کند اما در تصویر به صورت تغییر در ناحیهٔ اتصالی به آنتی‌ژن در پذیرنده نمایش داده شده است). **B.** شناسایی ضعیف آنتی‌ژن‌های خودی در مغز استخوان می‌تواند به آنرژی (غیرفعال‌شدن عملکردی) سلول‌های B بیانجامد.

آنتی‌ژنی بر سطح سلول B اتصال متقاطع می‌یابند و بنابراین سیگنال‌های قوی به سلول‌ها انتقال می‌دهند. یک پیامد چنین سیگنال‌رسانی این است که سلول‌های B نابالغ، مجدداً ژن‌های *RAG1* و *RAG2* را فعال کرده و یک دور جدید از نوترکیبی VJ را در لوکوس ژنی زنجیره سبک κ (کاپا) ایمونوگلبولین (Ig) آغاز می‌کنند (**فصل ۸** را ببینید). یک قطعه Vκ بالادست واحد VκJκ بازآرایی شده قبلی، به Jκ پایین‌دست متصل می‌شود. در نتیجه در سلول B نابالغ خودواکنشگر، اگزون VκJκ که قبلاً بازآرایی شده است، حذف می‌شود و یک زنجیره سبک Ig جدید بارز می‌شود، بنابراین یک پذیرنده سلول B (BCR) با ویژگی جدید ایجاد می‌شود. این روند را **ویرایش پذیرنده (receptor editing)** گویند که یک مکانیسم مهم برای حذف خودواکنشگری از گنجینه سلول‌های B بالغ می‌باشد. اگر بازآرایی زنجیره سبک ویرایش شده غیرموفق باشد، بازآرایی بیشتر Vκ به Jκ در همان لوکوس انجام خواهد شد و اگر آن غیرموفق بود، این روند احتمالاً روی لوکوس κ در کروموزوم دیگر ادامه خواهد یافت. اگر آن هم غیرموفق باشد، بازآرایی در لوکوس‌های زنجیره سبک λ می‌تواند ادامه یابد. یک سلول B بارزکننده زنجیره سبک λ احتمالاً سلولی است که دچار ویرایش پذیرنده شده است. تخمین زده می‌شود که از میان سلول‌های B خون محیطی انسان، بیش از یک چهارم تا نصف همهٔ آنها و اکثریت سلول‌هایی که λ بیان کرده‌اند، در طی بلوغ خود دچار ویرایش پذیرنده گردیده‌اند.

- **حذف *(Deletion)*.** شناسایی قوی آنتی‌ژن‌های خودی توسط سلول‌های B نابالغ / گذرا (transitional) در مغز استخوان، و یا بلافاصله پس از ظهور این سلول‌ها از مغز استخوان، ممکن است منجر به آپوپتوز سلول‌های B شود. این امر احتمالاً شبیه آپوپتوز در سلول‌های T است، زمانی که شناسایی آنتی‌ژن با میل پیوندی زیاد در تیموس مسیر میتوکندریایی آپوپتوز را تحریک می‌کند. اگرچه، این مکانیسم‌ها به خوبی توصیف نشده‌اند. این

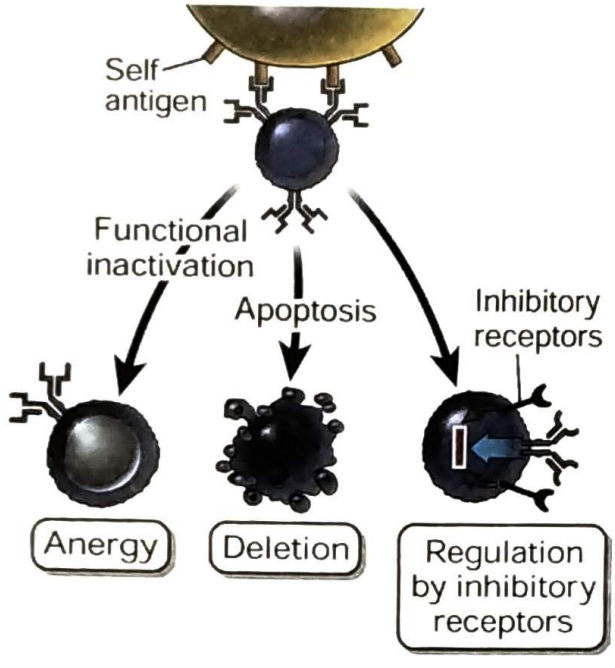
احتمال وجود دارد که سلول‌های B خودواکنشگر در ابتدا سعی می‌کنند ویژگی خود را تغییر دهند و در صورت عدم ویرایش پذیرنده، دچار مرگ شوند.

- ***آنرژی (Anergy)***. اگر سلول‌های B در حال تکامل آنتی‌ژن‌های خودی را به صورت ضعیف شناسایی کنند (برای مثال اگر آنتی‌ژن محلول باشد و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی زیادی را دچار اتصال متقاطع نکند یا اگر BCRها آنتی‌ژن را با میل پیوندی پایین شناسایی کنند)، سلول‌ها به صورت عملکردی بی‌پاسخ می‌شوند (آنرژیک) و در این حالت بی‌پاسخی، از مغز استخوان خارج می‌شوند. آنرژی به علت کاهش تنظیمی بروز پذیرنده آنتی‌ژنی و همچنین بلوکه شدن سیگنال‌رسانی پذیرنده آنتی‌ژنی می‌باشد.

تحمل محیطی سلول B

لنفوسیت‌های B بالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را در غیاب سلول‌های T یاریگر اختصاصی در بافت‌های محیطی شناسایی می‌کنند ممکن است از لحاظ عملکرد، حالت بی‌پاسخی پیدا کرده یا از طریق آپوپتوز بمیرند (شکل ۱۲-۱۵). اگر سلول‌های T حذف شوند یا آنرژیک شوند (در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی) یا اگر آنتی‌ژن‌های خودی، آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی باشند، سیگنال‌های این سلول‌های T یاریگر احتمالاً وجود نخواهد داشت. به دلیل اینکه آنتی‌ژن‌های خودی معمولاً پاسخ‌های ایمنی ذاتی را ایجاد نمی‌کنند، سلول‌های B نیز از طریق پذیرنده‌های کمپلمان یا پذیرنده‌های شناسایی الگو فعال نخواهند شد. بنابراین، همانند سلول‌های T، شناخت آنتی‌ژن بدون محرک‌های اضافی منجر به تحمل می‌شود. مکانیسم‌های تحمل محیطی همچنین کلون‌های سلول‌های B خود واکنشگر را که ممکن است پیامد ناخواسته موتاسیون سوماتیک در مراکز زایگر باشند، حذف می‌نمایند. در ادامه، چندین مکانیسم تحمل محیطی سلول‌های B، شرح داده شده است.

- ***آنرژی***. برخی سلول‌های B خودواکنشگر که به صورت مکرر با آنتی‌ژن‌های خودی تحریک می‌شوند، به فعال‌شدن‌های بعدی پاسخ نمی‌دهند. سلول‌های B



شکل ۱۲-۱۵. تحمل محیطی در سلول‌های B.
سلول‌های B که با آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های محیطی، روبرو می‌شوند از طریق آپوپتوز می‌میرند یا آنرژیک می‌شوند. در برخی وضعیت‌ها، شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی می‌تواند پذیرنده‌های مهاری را تحریک کند که از فعال‌شدن سلول B جلوگیری می‌کنند.

آنرژیک به مقادیر بالاتر فاکتور رشد BAFF (فاکتور فعال کنندهٔ سلول B که همچنین B lymphocyte Blys [stimulator] نیز نامیده می‌شود) برای بقاء نیاز دارند و نمی‌توانند با سلول‌های B بکر طبیعی بر سر BAFF رقابت کنند. در نتیجه، سلول‌های B که با آنتی‌ژن‌های خودی مواجه شده‌اند، دوره زندگی کوتاه‌تری دارند و سریع‌تر از سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی نکرده‌اند، حذف می‌شوند.

- **حذف**. سلول‌های B که با میل پیوندی بالا به آنتی‌ژن‌های خودی در محیط متصل می‌شوند، همچنین ممکن است دچار مرگ آپوپتوتیک از مسیر میتوکندریایی شوند. حذف سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن‌های پروتئینی، ممکن است در خارج از مغز استخوان و در مراحل سلول B (transitional) در طحال و خون اتفاق بیفتد. سلول‌های transitional B سلول‌هایی هستند که در محیط خارج از مغز استخوان، در حال بلوغ به سلول‌های B فولیکولار هستند. بخش بزرگی از

سلول‌های transitonal B ممکن است خودواکنشگر باشند، و بیشتر آنها حذف شده و به سلول‌های B فولیکولار بالغ تبدیل نمی‌شوند. مکانیسم‌های حذف در مرحله سلول transitional B به خوبی مشخص نشده است. موتاسیون سوماتیک ژن‌های ایمونوگلبولین طی واکنش مرکز زایگر نیز ممکن است منجر به ظهور سلول‌های B خودواکنشگر شود (**فصل ۱۲** را ببینید). برخی از این سلول‌های B خودواکنشگر ممکن است توسط مسیر FAS حذف شوند.

- ***سیگنال‌رسانی با پذیرنده‌های مهاری.*** می‌توان با اشغال پذیرنده‌های مهاری مختلف از پاسخ سلول‌های B که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند، جلوگیری کرد. عملکرد این پذیرنده‌های مهاری، تعیین آستانه فعال‌شدن سلول B است که امکان پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه را فراهم می‌کند زیرا اینها معمولاً باعث فراخوانی سیگنال‌های قوی حاصل از ادغام BCR، کمک محرک‌ها، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و سلول‌های T یاریگر (برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی) می‌گردند اما اجازه نمی‌دهند به آنتی‌ژن‌های خودی که تنها BCRها را درگیر می‌کنند، پاسخ داده شود. این مکانیسم تحمل محیطی با مطالعاتی آشکار شد که نشان داد موش‌ها با نقایص در تیروزین فسفاتاز SHP1، تیروزین کیناز LYN و پذیرنده‌های مهاری FcγRIIB و CD22، دچار خودایمنی می‌شوند. CD22 که با عنوان Siglec-2 نیز شناخته می‌شود، به اسید سیالیک که زنجیره‌های جانبی قندی پروتئین‌ها را بر سطح سلول B آذین می‌کند، متصل شده و سیگنال‌رسانی BCR را کاهش می‌دهد. موتیف‌های Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs (ITIM) در دم سیتوپلاسمی CD22 توسط LYN فسفریله می‌شوند و این پذیرنده مهاری، پس از آن، SHP1 را فراخوانی می‌کند که منجر به سیگنال‌رسانی کاهش یافته BCR می‌شود. اینکه CD22 دقیقاً چگونه در تحمل سلول B مشارکت دارد، به طور کامل درک نشده است.
- ***تنظیم سلول‌های B به وسیله سلول‌های Treg.*** یک زیررده تخصصی از سلول‌های Treg، با نام سلول‌های T تنظیمی فولیکولار (T folicular regulatory, Tfr)، وارد فولیکول‌های لنفاوی شده و کمک سلول T به سلول‌های B مرکز زایگر طی پاسخ‌های آنتی‌بادی را تضعیف می‌کنند. همچنین نشان داده شده است که نقص در سلول‌های T تنظیمی، باعث افزایش تعداد سلول‌های Tfh خارج از فولیکول در مرز بین ناحیه سلول B (B cell zone) و ناحیه سلول T (T cell zone)، می‌شود. به طور کلی، سلول‌های BTreg در خارج فولیکول و سلول‌های Tfr در مرکز زایگر، در جهت محدودکردن تعداد و فعالیت سلول‌ها Tfh، با یکدیگر همکاری می‌کنند و بنابراین از فعال‌شدن سلول B ناسالم جلوگیری می‌کنند. به طور قابل انتظاری کمبود سلول‌های Treg با تولید اتوآنتی‌بادی‌ها در ارتباط است.

تحمل به میکروب‌های کومنسال و سایر آنتی‌ژن‌های بیگانه

میکروب‌های کومنسال به‌وفور در روده، پوست و سایر بافت‌ها حضور دارند اما علی‌رغم بیگانه بودنشان، باعث فراخوانی پاسخ‌های ایمنی نمی‌شوند. دلایل زیادی برای این فقدان ایمونوژنیسیتی وجود دارد. بسیاری از این میکروب‌ها نمی‌توانند به سدهای اپی‌تلیال تهاجم کنند و بنابراین به سیستم ایمنی آداپتیو دسترسی نخواهند داشت. این میکروب‌ها همچنین باعث القاء و فعال کردن، سلول‌های Treg می‌گردند که از گسترش سلول‌های خاطره و مجری ممانعت می‌کنند (**فصل ۱۴** را ببینید).

آنتی‌ژن‌های بیگانه ممکن است از راه‌هایی تجویز شوند که به جای پاسخ‌های ایمنی، ترجیحاً تولرانس (تحمل) را القاء کنند. به طور کلی، آنتی‌ژن‌های پروتئینی تجویزشده به همراه با ادجوان، ایمنی ایجاد می‌کنند، در حالی که دوزهای مکرر آنتی‌ژن‌ها که بدون ادجوان تجویز شوند، تمایل به القای تولرانس دارند. دلیل احتمالی این امر آن است که ادجوان‌ها، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و بروز کمک‌محرک‌ها را بر سطح APCها تحریک می‌کنند و در صورتی که سلول‌های T در غیاب این سیگنال‌های ثانویه آنتی‌ژن را شناسایی کنند، ممکن است آنرژیک شوند یا بمیرند یا به سلول‌های T تنظیمی تمایز یابند. بسیاری دیگر از ویژگی‌های آنتی‌ژن‌ها و نحوهٔ تجویز آنها ممکن است بر تعادل بین ایمنی و تولرانس تأثیر بگذارند (جدول ۲-۱۵ را ببینید).

تجویز خوراکی یک آنتی‌ژن پروتئینی اغلب منجر به سرکوب پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال سیستمیک در برابر ایمونیزاسیون با همان آنتی‌ژن می‌شود. این پدیده را **تحمل دهانی** (oral tolerance) می‌نامند، که در فصل ۱۴ بحث شد.

القا تحمل به منظور درمان

درک چگونگی القای تحمل با تجویز آنتی‌ژن، کلید توسعه تحمل مختص آنتی‌ژن به عنوان یک راهکار درمانی برای بیماری‌های ایمونولوژیک است. مطالعات بالینی متعددی جهت القای تحمل در بیماری‌های خودایمن و آلرژی‌هایی که در آنها آنتی‌ژن مربوطه شناخته شده است، در دست انجام است. بیماری‌های خودایمن، شامل دیابت تیپ I (که در آن یک آنتی‌ژن اصلی، انسولین است)، MS (پروتئین اصلی میلین) و آرتریت روماتوئید (پپتیدهای سیترولینه شده) هستند. چندین استراتژی در حال انجام است.

- تجویز مکرر دوزهای کم از پپتیدهای غالب ایمنی (immunodominant) مشتق شده از آنتی‌ژن خودی، به صورت محلول در آب و بدون ادجوان‌ها. انتظار می‌رود که شناسایی آنتی‌ژن در غیاب تحریک کمکی، باعث القای آنرژی سلول T محیطی یا حذف، یا فعال‌شدن ترجیحی سلول‌های Treg شود، اما پیامد سلولی تجویز آنتی‌ژن در این مطالعات بالینی ناشناخته مانده است. به علاوه مشخص نیست که این روش تا چه اندازه در مهار پاسخ‌های ایمنی در حال پیشرفت در بیماران، مؤثر خواهد بود. این روش سال‌ها جهت درمان آلرژی‌ها مورد استفاده قرار گرفته است (روشی که به آن حساسیت‌زدایی یا ایمونوتراپی پپتیدی گفته می‌شود، **فصل ۲۰** را ببینید). حساسیت‌زدایی در زیررده‌ای از بیماران آلرژیک مؤثر است، اما اینکه حساسیت‌زدایی چگونه کار می‌کند نیز به خوبی مشخص نشده است.
- تجویز پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های خودی متصل شده به سوبستراهای غیرایمونوژنیک مثل نانوپارتیکل‌ها و غشاهای اریتروسیتی. این ایده مشابه تجویز آنتی‌ژن محلول در آب است که پیشتر توصیف شد.
- انتقال یا فعال‌سازی سلول‌های Treg که پیشتر بیان شده است.
- بلوکه کردن تحریک کمکی به وسیله بلوکه کردن مولکول‌های B7 با استفاده از داروی CTLA4-Ig (فصل ۹ را ببینید). به احتمال زیاد این درمان، پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کند، اما تحمل طولانی‌مدت (long-lived) را القا نمی‌نماید.

علی‌رغم امیدبخش بودن این رویکردهای درمانی، تاکنون موفقیت اندکی در جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی در مقابل اتوآنتی‌ژن‌ها در بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمن در حال پیشرفت، حاصل شده است. توصیف مکانیسم‌هایی که راهکارهای متفاوت است از طریق آن عمل کنند، نیازمند تجزیه و تحلیل لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن است که این فناوری هنوز در حال توسعه و پیشرفت است.

مکانیسم‌های خودایمنی

از زمانی که ویژگی سیستم ایمنی برای آنتی‌ژن‌های بیگانه شناخته شد، این احتمال که سیستم ایمنی یک فرد بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی وارد واکنش شده و سبب آسیب بافتی گردد، نیز مورد توجه ایمونولوژیست‌ها قرار گرفت. در اوایل دهۀ ۱۹۰۰، پل ارلیش (Paul Ehrlich) اصطلاح ملودرام "horror autotoxicus" (وحشت از سمیت خودی) را برای توصیف هراس بدن از خودتخریبی به واسطۀ سیستم ایمنی به کار برد. خودایمنی یکی از علل مهم بیماری در انسان است و تخمین زده می‌شود که حداقل حدود ۲ تا ۵ درصد از جمعیت ایالات متحده به آن مبتلا هستند و به نظر می‌رسد که بروز بسیاری از بیماری‌های خودایمن در حال افزایش است. اصطلاح ***autoimmunity*** «خودایمنی» اغلب به طور نادرست برای هر بیماریی که در آن واکنش‌های ایمنی در ایجاد آسیب بافتی شرکت می‌کنند، به کار برده می‌شود با این که نشان‌دادن نقش پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی خاص برای ایجاد این بیماری‌ها بسیار مشکل یا غیرممکن است. از آنجاکه التهاب یک جزء بارز این اختلالات است، گاهی اوقات این اختلالات تحت عنوان بیماری‌های التهابی با واسطۀ ایمنی گروه‌بندی می‌شوند که این مفهوم را نمی‌رساند که پاسخ پاتولوژیک علیه آنتی‌ژن‌های خودی هدفگیری شده است (فصل ۱۹ را ببینید).

سؤالات اساسی در مورد خودایمنی این است که چگونه تحمل به خود با شکست مواجه می‌شود و چگونه لنفوسیت‌های خود واکنشگر فعال می‌شوند. پاسخ به این سؤالات برای درک علت و پاتوژنز بیماری‌های خودایمنی لازم است که این مسئله یک چالش مهم در ایمونولوژی محسوب می‌شود. فهم ما از خودایمنی در طی دو دهۀ گذشته پیشرفت زیادی داشته است و قسمت عمده آن به دلیل تکامل مدل‌های حیوانی آگاهی دهنده در این بیماری‌ها، شناسایی ژن‌هایی که فرد را به خودایمنی مستعد می‌سازند و روش‌های ارتقاء یافته برای آنالیز پاسخ‌های ایمنی در انسان‌ها بوده است.

عواملی که در پیدایش خودایمنی نقش دارند استعداد ژنتیکی و محرک‌های محیطی مانند عفونت‌ها و آسیب‌بافتی موضعی می‌باشند. ژن‌های مستعدکننده می‌توانند مکانیسم‌های تحمل به خود را دچار اختلال نمایند و عفونت یا نکروز در بافت، هجوم لنفوسیت‌های خودواکنشگر و فعال‌شدن این سلول‌ها را افزایش می‌دهد که منجر به آسیب بافتی می‌شود (شکل ۱۳-۱۵). عفونت‌ها و آسیب بافتی احتمال دارد نحوه ارائه آنتی‌ژن‌های خودی به سیستم ایمنی را تغییر دهند، تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را القا کنند و منجر به شکست در تحمل به خود و فعال‌شدن لنفوسیت‌های خودواکنشگر شوند. در مورد نقش این عوامل در پیدایش خودایمنی بعداً بحث خواهد شد. فاکتورهای دیگر همانند تغییرات در فلور میکروبی میزبان می‌توانند نقش‌هایی را در پاتوژنز ایفاء نمایند و به طور فعال در حال بررسی هستند؛ البته این زمینه از تحقیق هنوز در ابتدای راه است.

خصوصیات کلی بیماری‌های خودایمن

بیماری‌های خودایمن ممکن است سیستمیک یا مختص عضو باشند که این امر بستگی به توزیع آنتی‌ژن‌های خودی که شناخته می‌شوند، دارد. برای نمونه، تشکیل کمپلکس‌های ایمنی در گردش که شامل آنتی‌ژن‌های خودی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی آن می‌باشند معمولاً ایجاد بیماری‌های سیستمیک نظیر SLE می‌نماید. به عکس، پاسخ‌های اتوآنتی‌بادی یا سلول T بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی که انتشار بافتی محدودی دارند منجر به آسیب مختص عضو نظیر میاستنی‌گراویس که عملکرد عضله را تحت تأثیر قرار می‌دهد، دیابت تیپ I که بر تولید انسولین توسط پانکراس مؤثر است، و MS که بر عملکرد نورون میلینه شده مؤثر است، می‌شود.

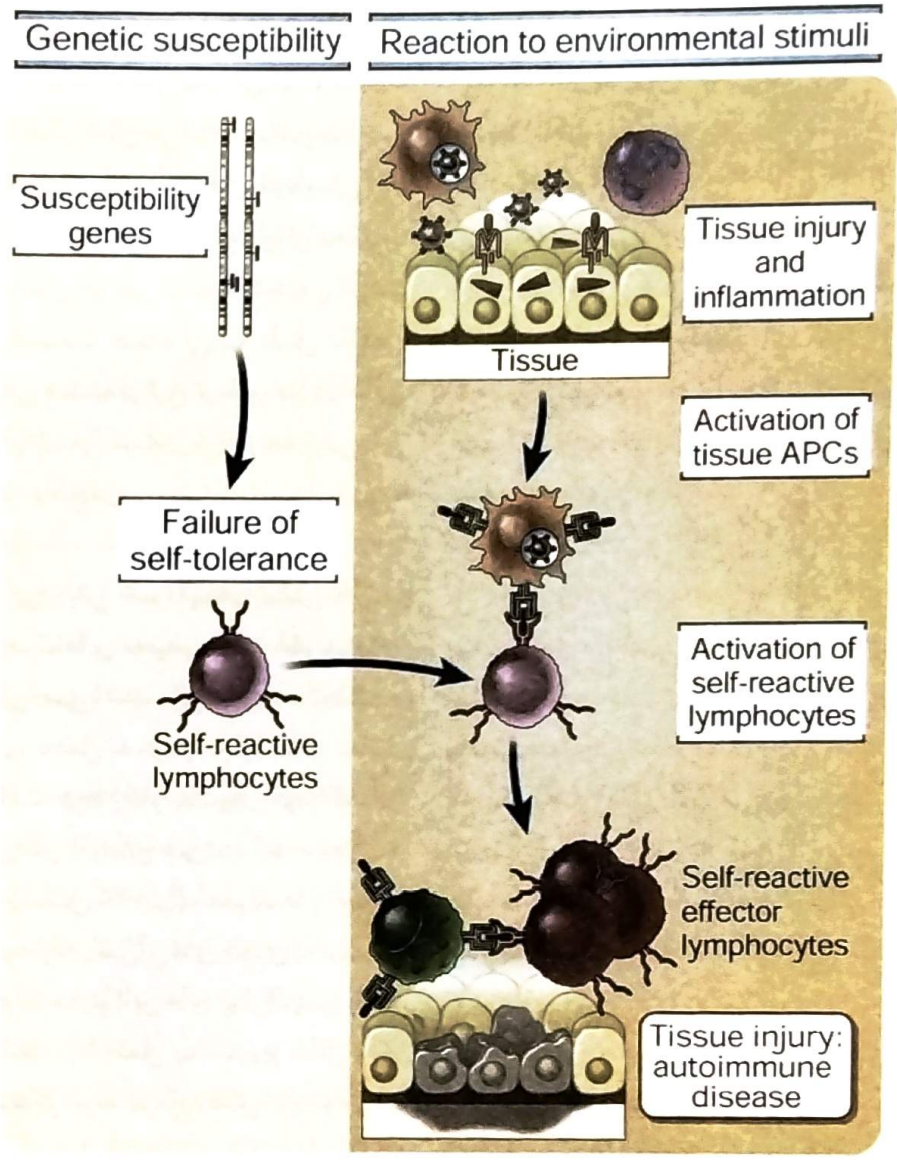
مکانیسم‌های اجرایی متنوعی مسئول ایجاد آسیب بافتی در بیماری‌های خودایمن مختلف هستند. این مکانیسم‌ها شامل کمپلکس‌های ایمنی، اتوآنتی‌بادی‌های گردشی و لنفوسیت‌های T خود واکنش‌گر می‌باشند که در فصل ۱۹ بحث می‌شوند. خصوصیات بالینی و پاتولوژیک بیماری‌ها، معمولاً با ماهیت پاسخ خودایمن غالب تعیین می‌شوند.

بیماری‌های خودایمن به مزمن شدن، پیش‌رونده بودن و خودماندگاری (self-perpetuating) تمایل دارند. علل این خصوصیات این است که آنتی‌ژن‌های خودی که این واکنش‌ها را تحریک می‌کنند به طور دائم حضور دارند و زمانی که یک پاسخ ایمنی آغاز می‌شود، مکانیسم‌های تشدید متعددی فعال می‌شوند که پاسخ را تشدید می‌کنند. علاوه بر این، یک پاسخ اولیه بر علیه یک آنتی‌ژن خودی که به بافت‌ها آسیب می‌رساند، ممکن است منجر به آزادشدن و تغییر سایر آنتی‌ژن‌های بافتی شود که منجر به فعال‌شدن لنفوسیت‌های اختصاصی برای سایر آنتی‌ژن‌ها و تشدید بیماری می‌شود. این پدیده، **گسترش اپی‌توپ** (epitope spreading) نامیده می‌شود و توجیه‌گر این موضوع است که چرا با بروز بیماری خودایمنی، این بیماری طولانی و پایدار می‌ماند.

اختلالات ایمونولوژیک که منجر به خودایمنی می‌گردند

خودایمنی در انسان و مدل‌های تجربی اغلب به انحرافات ایمنی متعددی وابسته است. عمدۀ این نقایص به شرح زیر می‌باشند:

- ***نقص در تحمل به خود. حذف ناکافی یا تنظیم ناقص سلول‌های T یا B منجر به عدم تعادل بین فعال‌شدن لنفوسیتی و کنترل آن می‌شود که دلیل اصلی همه بیماری‌های خودایمنی می‌باشد.*** زمینۀ ایجاد خودایمنی در تمام افراد وجود دارد زیرا برخی از



شکل ۱۳-۱۵. مکانیسم‌های فرضی خودایمنی. در این مدل فرضی از یک بیماری خودایمن مختص عضو با واسطه سلول T، لوکوس‌های مختلف ژنتیکی می‌توانند استعداد به خودایمنی را از طریق تأثیر بر حفظ تحمل به خود ایجاد نمایند. محرک‌های محیطی مثل عفونت‌ها و سایر محرک‌های التهابی، ورود لنفوسیت‌ها به درون بافت‌ها و فعال‌شدن سلول‌های T خودواکنش‌دهنده را افزایش می‌دهند که منجر به آسیب بافتی می‌شود.

کلون‌های لنفوسیت‌های در حال تکامل ممکن است پذیرنده‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی را بارز کنند، و تمام این کلون‌ها طی بلوغ آنها از بین نروند، بنابراین بسیاری از لنفوسیت خودواکنشگر در افراد سالم حضور دارند. همچنین، بیشتر آنتی‌ژن‌های خودی به آسانی در دسترس سیستم ایمنی قرار دارند. همان طوری که قبلاً شرح داده شد، تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی به طور طبیعی به وسیلهٔ روندهای گزینش که از تکامل تعدادی از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی جلوگیری می‌کنند و نیز به وسیلهٔ مکانیسم‌هایی که لنفوسیت‌های خود واکنش‌گر بالغ شده را غیرفعال یا آنها را حذف می‌کنند تا بالغ نشوند، برقرار می‌گردد. از دست‌دادن تحمل به خود ممکن است در نتیجهٔ عدم حذف یا غیرفعال‌شدن لنفوسیت‌های خود واکنش‌گر ایجاد شود و یا نتیجه فعال‌شدن APC ها به نحوی باشد که آنتی‌ژن‌های خودی را به صورت ایمونوژنیک به

سیستم ایمنی ارائه کنند. مدل‌های تجربی و برخی نتایج به دست آمده از آنالیز بیماری‌های انسان نشان داده‌اند که هر کدام از مکانیسم‌هایی که در زیر آمده‌اند ممکن است در نقص تحمل به خود نقش داشته باشند.

- نقایص در حذف (گزینش منفی) سلول‌های T یا B یا ویرایش پذیرنده در سلول‌های B در طی بلوغ این سلول‌ها در اندام‌های لنفاوی زایا
- کمبود در تعداد یا عملکرد لنفوسیت‌های T تنظیمی
- نقص در آپوپتوز لنفوسیت‌های خودواکنشگر بالغ
- عملکرد ناکافی پذیرنده‌های مهاری

- ***عرضه غیرطبیعی آنتی‌ژن‌های خودی.*** اختلالات ممکن است شامل تغییراتی در ساختار آنتی‌ژن‌های خودی باشد که ناشی از تغییرات آنزیمی یا آسیب و استرس سلولی است. اگر این تغییرات منجر به ارائه اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی شود که به طور طبیعی عرضه نمی‌شوند، سیستم ایمنی ممکن است به این **"نئوآنتی‌ژن‌ها"** تحمل نشان نداده، بنابراین پاسخ‌های ضد خودی شکل گیرد. مثال‌ها شامل سیترولینه‌شدن پپتیدهای خودی مختلف در آرتریت روماتوئید و تغییرات پس از ترجمه (post-translational modification) در پروتئین‌های جزایر لانگرهانس در دیابت تیپ I.
- ***التهاب یا یک پاسخ اولیه ایمنی ذاتی.*** همان طور که در فصل‌های قبل بحث کردیم، پاسخ ایمنی ذاتی به عنوان یک محرک قوی در فعال‌سازی لنفوسیت‌ها و ایجاد پاسخ‌های ایمنی آداپتیو محسوب می‌شود. عفونت‌ها یا آسیب سلولی ممکن است باعث برانگیختن واکنش‌های ایمنی ذاتی موضعی همراه با التهاب شوند. این موارد می‌توانند احتمالاً از طریق فعال کردن APCها به منظور افزایش بروز کمک محرک‌ها، بر مکانیسم‌های تنظیمی غلبه کرده، منجر به فعال شدن بیش از حد سلول T شوند و از این طریق در ایجاد بیماری خودایمن نقش داشته باشند. سایتوکاین‌های ساخته شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی قادر به فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و B نیز هستند. به عنوان مثال تولید IFN تیپ I با SLE و بیماری‌های خودایمن دیگر در ارتباط است.

اخیراً توجه زیادی به نقش سلول‌های T در خودایمنی معطوف شده است که دو دلیل اصلی را می‌توان برای آن ذکر کرد. نخست آنکه، سلول‌های T یاریگر تنظیم‌کننده‌های اصلی هر دو پاسخ ایمنی سلولی و هومورال در برابر پروتئین‌ها هستند و اغلب آنتی‌ژن‌های خودی که در بیماری‌های خودایمنی نقش دارند، پروتئین‌ها هستند. دوم آنکه، خطر پیشرفت چندین بیماری خودایمنی با توارث آلل‌های مشخصی از MHC (کمپلکس HLA در انسان) ارتباط دارند و عملکرد مولکول‌های MHC ارائه آنتی‌ژن‌های پپتیدی به سلول‌های T می‌باشد. نقص در تحمل به خود در لنفوسیت‌های T، به بیماری‌های خودایمن می‌انجامد که در آن، آسیب بافتی به وسیله واکنش‌های ایمنی سلولی ایجاد می‌شود. اختلال در سلول‌های T یاریگر می‌تواند به تولید اتوآنتی‌بادی‌ها نیز منجر شود چرا که سلول‌های T یاریگر برای تولید آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی زیاد در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی لازم می‌باشند.

در بخش بعدی، اصول کلی پاتوژنز بیماری‌های خودایمن را با تأکید بر ژن‌های مستعدکننده، عفونت‌ها و سایر عواملی که در ایجاد خودایمنی دخالت دارند، شرح خواهیم داد. پاتوژنز و خصوصیات برخی بیماری‌های واضح خودایمنی در فصل ۱۹ مورد بحث قرار می‌گیرد.

اساس ژنتیکی خودایمنی

با توجه به مطالعات اولیهٔ بیماری‌های خودایمن در بیماران و حیوانات آزمایشگاهی، مشخص شده است که این بیماری‌ها علت ژنتیکی قوی دارند. برای نمونه، در دیابت تیپ I، میزان بروز همزمان در دوقلوهای تک‌تخمکی ۵۰-۳۵٪ و در دوقلوهای دوتخمکی ۶-۵٪ می‌باشد. سایر بیماری‌های خودایمن نیز شواهد مشابهی از مشارکت عوامل ژنتیکی را نشان می‌دهند. از طریق مطالعات پیوستگی (linkage analyses) در خانواده‌ها، مطالعات همبستگی وسیع ژنومی (genome-wide association) و تلاش‌های تعیین سکانس در مقیاس وسیع، اطلاعات جدیدی درباره ژن‌هایی که نقش سببی در ایجاد خودایمنی و اختلالات التهابی مزمن دارند، حاصل شده است.

بیشتر بیماری‌های خودایمنی، خواص چندژنی کمپلکس (complex polygenic traits) دارند و افراد مبتلا چندین پلی‌مورفیسم ژنی را به ارث می‌برند که در

جدول ۳-۱۵. ارتباط آلل‌های HLA با بیماری‌های خودایمن

بیماری	آلل HLA	خطر نسبی[1] (odds ratio)
RA (آنتی‌بادی anti-CCP مثبت)[2]	DRB1, 1 SE allele[3]	۴
	DRB1, 2 SE alleles	۱۲
T1D	DRB1 *0301-DQA1*0501- DQB1*0201 haplotype	۴
	DRB1*0401-DQA1*0301- DQB1*0302 haplotype	۸
	DRB1*0301/0401 heterozygotes	۳۵
مالتیپل اسکلروزیس	DRB1*1501	۳
SLE	DRB1*0301	۲
	DRB1*1501	۱/۳
AS	B27(mainly B*2705 and B*2702)	۱۰۰
بیماری سلیاک[4]	DQA1*0501- DQB1*0201 haplotype	۷

1. خطر نسبی (odds ratio)، حدود مقادیر خطر افزایش یافته بیماری در ارتباط با به‌ارث بردن آلل‌های HLA خاص را نشان می‌دهد. اطلاعات از جمعیت‌های اروپایی به دست آمده‌اند. آلل‌های ژن‌های MHC منحصر به فرد (مثلاً DRB1)، براساس تایپینگ سرولوژیک و مولکولی، با ۴ عدد (مثلاً 0301) مشخص می‌شوند.

2. آنتی‌بادی anti-CCP، آنتی‌بادی‌های ضدپپتیدهای سیترولینه حلقوی می‌باشد. اطلاعات از بیماران با تست مثبت برای این آنتی‌بادی‌ها در سرم به دست آمده است.

3. SE به اپی‌توپ مشترک اطلاق می‌شود و به این دلیل اینگونه نامیده می‌شود که توالی مورد توافقی در پروتئین DRB1 (موقعیت‌های ۷۰ تا ۷۴) در آلل‌های متعدد DRB1وجود دارد.

4. بیماری سلیاک یک واکنش ایمونولوژیک به گلیادین (پروتئینی در گلوتن) است، و یک بیماری خودایمن نمی‌باشد.

استعداد به بیماری نقش دارند و این ژن‌ها همراه با عوامل محیطی برای ایجاد بیماری عمل می‌کنند. بعضی از این پلی‌مورفیسم‌ها با چندین بیماری خودایمن همراه هستند که نشان می‌دهد ژن‌های مرتبط، مکانیسم‌های عمومی تنظیم ایمنی و تحمل به خود را تحت تأثیر قرار می‌دهند. سایر لوکوس‌هایی که با بیماری‌های خاصی مرتبط هستند، نشان می‌دهند که می‌توانند بر آسیب عضو یا لنفوسیت‌های خودواکنشگر با ویژگی‌های خاص اثر بگذارند. هر پلی‌مورفیسم ژنتیکی مشارکت کوچکی در ایجاد بیماری خودایمن خاصی دارد و ممکن است در افراد سالم نیز یافت شود اما شیوع آن در افراد سالم کمتر از بیماران است. این فرضیه ارائه شده است که در بعضی بیماران، چنین پلی‌مورفیسم‌های متعددی با یکدیگر به ارث می‌رسند و با هم موجب ایجاد بیماری می‌شوند. درک رابطه متقابل ژن‌های متعدد با یکدیگر و با عوامل محیطی، یکی از چالش‌های ادامه‌دار در این زمینه است.

ژن‌هایی که به خوبی مشخص شده‌اند که چگونه با بیماری‌های خودایمن ارتباط دارند و درک کنونی ما از این که چگونه در از دست رفتن تحمل به خود نقش دارند، در اینجا آمده است.

ارتباط آلل‌های MHC با خودایمنی

در بین ژن‌هایی که با خودایمنی ارتباط دارند، قویترین ارتباطات، با ژن‌های MHC می‌باشند. در حقیقت، در بسیاری از بیماری‌های خودایمن، همانند دیابت تیپ I، ۲۰ یا ۳۰ ژن در ارتباط با بیماری مشخص شده‌اند؛ در بسیاری از این بیماری‌ها،لوکوس HLA به تنهایی در نیمی یا بیشتر از آن در استعداد ژنتیکی نقش دارد. تعیین نوع HLA در تعداد زیادی از گروه‌های بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمن مختلف نشان داده است که تعدادی از آلل‌های HLA در این

بیماران در مقایسه با جمعیت عادی، فراوانی بیشتری دارند. بر اساس چنین مطالعاتی می‌توان odds ratio ابتلاء به یک بیماری را در افرادی که آلل‌های HLA مختلفی را به ارث می‌برند، تخمین زد (اغلب به عنوان خطر نسبی در نظر گرفته می‌شود) (جدول ۳-۱۵). قویترین اینگونه ارتباطات بین اسپوندیلیت انکیلوزان (ankylosing spondylitis) که یک بیماری التهابی و احتمالاً خودایمن مفاصل مهره‌ای است و آلل B27 از HLA کلاس I وجود دارد. در افرادی که دارای HLA-B27 هستند، احتمال ابتلا به اسپوندیلیت انکیلوزان بیش از ۱۰۰ برابر نسبت به افرادی که HLA-27 منفی هستند، می‌باشد. مکانیسم این بیماری و یا اساس ارتباط آن با HLA-B27 هیچکدام شناخته نشده‌اند. اخیراً توجه زیادی به ارتباط آلل‌های HLA-DR و HLA-DQ کلاس II با بیماری‌های خودایمن معطوف شده است، بیشتر به این دلیل که ژن‌های MHC کلاس II نسبت به ژن‌های MHC کلاس I، بیشتر با بیماری‌های خودایمن (و همچنین سایر اختلالات به واسطه سیستم ایمنی) در ارتباط هستند. مولکول‌های MHC کلاس II در گزینش و فعال‌شدن سلول‌های $CD4^+$ T نقش دارند و سلول‌های $CD4^+$ T تمامی پاسخ‌های ایمنی را در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی تنظیم می‌کنند.

ارتباط آلل‌های HLA با بیماری‌های خودایمن ویژگی‌های متعددی دارد که حائز اهمیت می‌باشند.

- یک ارتباط HLA ـ بیماری را می‌توان با تعیین نوع یک لوکوس HLA به روش سرولوژیک مشخص کرد، ولی ارتباط واقعی ممکن است با آلل‌های دیگری باشد که با آلل تعیین‌شده پیوستگی دارند و همراه با آن به ارث می‌رسند. برای مثال، افرادی که یک آلل HLA-DR خاص (به طور فرضی، DR3) را دارند، ممکن است برای به ارث‌بردن یک آلل HLA-DQ خاص (به طور فرضی DQ5)، شانس بیشتری از توارث جداگانه و تصادفی این آلل‌ها (یعنی در حالت معمول) در جمعیت داشته باشند. این حالت نمونه‌ای از «پیوستگی غیرمعمول» (linkage disequilibrium) است. با تعیین نوع HLA ممکن است یک بیماری در ارتباط با DR3 به نظر برسد، در حالی که ارتباط سببی واقعی آن با DQ5 می‌باشد که همراه با DR3 به ارث رسیده است. این حقیقت بر مفهوم «هاپلوتیپ‌های گستردهٔ HLA» (extended HLA haplotypes) تأکید دارد که به مجموعه‌ای از ژن‌های پیوسته اعم از ژن‌های HLA کلاسیک و ژن‌های غیر - HLA مجاور اشاره می‌کند که تمایل دارند تا به صورت یک مجموعهٔ واحد به ارث برسند.
- در بسیاری از بیماری‌های خودایمن، پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی مرتبط با بیماری، اسید آمینه‌هایی را کد می‌کنند که در شکاف‌های اتصالی پپتید با مولکول‌های MHC قرار می‌گیرند. این مشاهده چندان هم غیرقابل انتظار نیست چون اسیدهای آمینه پلی‌مورفیک مولکول MHC در داخل و مجاور شکاف‌ها قرار گرفته‌اند و ساختمان شکاف، تعیین‌کنندهٔ اصلی هر دو عملکرد مولکول‌های MHC یعنی عرضهٔ آنتی‌ژن و شناسایی توسط سلول‌های T می‌باشد (به فصل ۶ نگاه کنید).
- توالی‌های HLA مرتبط با بیماری در افراد سالم یافت می‌شوند. در واقع، اگر تمام افرادی را که دارای یک آلل HLA خاص مرتبط با بیماری هستند، تحت‌نظر قرار دهند، جمعیت کثیری از آنها هرگز به بیماری مبتلا نخواهند شد. بنابراین، بروز یک ژن HLA خاص به تنهایی سبب یا پیشگویی کنندهٔ هیچ بیماری خودایمنی نیست، بلکه ممکن است یکی از فاکتورهای متعددی باشد که در ایجاد خودایمنی دخالت دارند.
- وراثت برخی آلل‌های HLA مشخص باعث حفاظت در برابر ابتلا به برخی بیماری‌های خودایمن از قبیل دیابت تیپ I و آرتریت روماتوئید می‌شود.

مکانیسم‌هایی که مسئول ارتباط بیماری‌های خودایمن متعدد با آلل‌های HLA متفاوت هستند، هنوز روشن نیستند. در بیماری‌هایی که آلل‌های MHC خاصی باعث افزایش خطر بیماری می‌گردند، مولکول MHC مرتبط با بیماری ممکن است یک پپتید خودی را عرضه کند و سلول‌های T پاتوژنیک را فعال کند و این مسئله در بعضی از موارد ثابت شده است. اما در بیشتر موارد به یک سؤال کلیدی پاسخ داده نشده است: اینکه آیا مولکول HLA مرتبط با بیماری، آنتی‌ژن‌های خودی مربوط را متفاوت از مولکول‌های HLA غیرمرتبط با بیماری، عرضه می‌کند یا خیر. وقتی نشان داده می‌شود که یک آلل خاص، مصون‌کننده (protective) است،

فرض می‌شود که این آلل ممکن است گزینش منفی برخی سلول‌های T بالقوه پاتوژنیک را القاء نماید یا این که تکامل Treg‌ها را افزایش دهد. اما شواهد روشنی در حمایت از هیچ کدام از فرضیه‌ها وجود ندارد.

پلی‌مورفیسم‌ها در ژن‌های غیر *HLA* در ارتباط با خودایمنی

تکنیک مطالعات همبستگی گسترده ژنومی (genome-wide association studies)، منجر به شناسایی فرضی پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی (variants) از ژن‌های متعددی می‌شود که با بیماری‌های خودایمنی در ارتباط هستند؛ و این روند با تلاش‌های اخیر سکانس کردن (تعیین توالی) ژنوم توسعه یافته است. قبل از بحث در مورد ژن‌هایی که به صورت روشن تأیید شده‌اند، مهم است برخی خصوصیات کلی این ژن‌ها را خلاصه کنیم.

- همانگونه که قبلاً اشاره گردید احتمالاً همراهی چندین پلی‌مورفیسم ژنتیکی ارثی که با عوامل محیطی واکنش متقابل دارند، اختلالات ایمونولوژیکی را القاء می‌کند که منجر به خودایمنی می‌گردد.
- بسیاری از پلی‌مورفیسم‌های در ارتباط با بیماری‌های خودایمن مختلف در ژن‌هایی هستند که تکامل و تنظیم پاسخ‌های ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اگرچه این نتیجه‌گیری به نظر قابل پیش‌بینی می‌رسد، اما استفاده از روش‌های به کار برده شده برای شناسایی ژن‌های در ارتباط با خودایمنی را تقویت کرده است.
- پلی‌مورفیسم‌های مختلف می‌توانند یا در برابر توسعه بیماری محافظت کنند و یا بروز آن را افزایش دهند. روش‌های آماری استفاده شده برای مطالعات همبستگی گسترده ژنومی هر دو نوع ارتباط را آشکار ساخته‌اند.
- عمدهٔ پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری در مناطق غیرکدکننده ژن‌ها قرار گرفته‌اند. این نشان می‌دهد که تعداد زیادی از پلی‌مورفیسم‌ها ممکن است بروز پروتئین‌های کدشده را تحت تأثیر قرار دهند.

برخی از چندین ژن مرتبط با بیماری‌های خودایمن انسانی که با آنالیز پیوستگی، مطالعات همبستگی گسترده ژنومی و سکانس کردن کل ژنوم مشخص گشته‌اند در جدول ۴-۱۵ نشان داده شده‌اند و برخی از آنها به طور خلاصه در ادامه مورد بحث قرار گرفته‌اند.

- ***PTPN22***. یک گونه (variant) از پروتئین تیروزین فسفاتاز PTPN22، که آرژینین در محل ۶۲۰ با یک تریپتوفان جایگزین می‌شود، با بیماری آرتریت روماتوئید، دیابت تیپ I، تیروئیدیت خودایمن و سایر بیماری‌های خودایمن ارتباط دارد. واریانت مرتبط مرتبط با بیماری باعث ایجاد تغییراتی پیچیده در سیگنال‌رسانی در جمعیت‌های متعددی از سلول‌های ایمنی می‌شود. این که دقیقاً چگونه این تغییرات منجر به خودایمنی می‌شوند هنوز ناشناخته مانده است.
- ***NOD2***. پلی‌مورفیسم‌های این ژن با بیماری کرون، یک نوع از IBD ارتباط دارند. NOD2 یک سنسور سیتوپلاسمی (cytoplasmic sensor) برای پپتیدوگلیکان‌های باکتریایی است (فصل ۴ را ببینید) و در انواع متعددی از سلول‌ها، شامل سلول‌های اپی‌تلیال روده بارز می‌شود. فرض بر این است که پلی‌مورفیسم در ارتباط با بیماری، عملکرد NOD2 را کاهش می‌دهد و در نتیجه دفاع مؤثر در برابر میکروب‌های روده‌ای خاص فراهم نمی‌شود. در نتیجه، این میکروب‌ها قادر هستند که از اپی‌تلیوم عبور کنند و واکنش التهابی مزمن در دیواره روده ایجاد نمایند که یک علامت مشخصه IBD می‌باشد (فصل ۱۹ را ببینید). احتمالاً بیماری کرون، یک پاسخ تنظیم نشده به میکروب‌های کومنسال است که ویژگی‌های بیماری خودایمن را دارد.
- **پروتئین‌های کمپلمان**. نقص ژنتیکی چندین پروتئین کمپلمان از جمله C1q، C2 و C4 (فصل ۱۳ را ببینید) در ارتباط با بیماری SLE دیده می‌شود. مکانیسم فرضی برای این همراهی این موضوع است که پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی و اجسام سلولی آپوپتوتیک در گردش خون در اثر فعال‌شدن کمپلمان است و در غیاب پروتئین‌های کمپلمان، این کمپلکس‌ها در خون تجمع می‌یابند و در بافت‌ها رسوب می‌کنند و آنتی‌ژن‌های سلول‌های مرده، باقی می‌مانند. همچنین شواهدی وجود دارد که فعال‌شدن کمپلمان سیگنال‌رسانی در سلول‌های

جدول ۴-۱۵. ژن‌های غیر از HLA انتخاب شده مرتبط با بیماری‌های خودایمن

ژن (پروتئین کد شده)	عملکرد پروتئین	بیماری
فاکتورهای سیگنال‌رسانی و نسخه‌برداری		
PTPN22	سیگنال‌رسانی TCR و BCR و سایرین	T1D، AITD، SLE، RA
BLK	فعال‌شدن سلول B	SLE
IRF5	تولید IFN نوع یک	SLE
TRAF1	تنظیم سیگنال‌رسانی TNFR، مسیر NF-κB	RA
STAT4	پاسخ IFN-γ	SLE، RA
ایمنی ذاتی		
NOD2	پذیرنده سیتوزولی برای پپتیدوگلیکان‌های باکتریایی	CD
C1QA، C2، C4 (C1q، C2 و C4 کمپلمان)	پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی و اجسام آپوپتوتیک؛ نقش در تولرانس سلول B؟	SLE
سایتوکاین‌ها، پذیرنده‌های سایتوکاینی، سیگنال‌رسانی سایتوکاین‌ها		
IL2	فعال‌شدن سلول T، حفظ Treg (IL-2)	بیماری سلیاک، RA، T1D
IL23R (پذیرنده IL23)	تمایز Th17	PSA، PSO، CD، AS
IL2RA (CD25)	فعال‌شدن سلول T، حفظ Treg	MS، T1D، GD
IL7RA (CD127)	بقای سلول‌های T بکر و خاطره	MS
IL12B (P40)	تمایز Th1	PSO، CD
IL10	مهار پاسخ‌های Th1	IBD، SLE، T1D
تنظیم لنفوسیت		
CTLA4	مهار سلول‌های T، عملکرد Treg	T1D، RA
FCGR2B (FcγRIIB)	فیدبک مهاری سلول‌های B	SLE
مربوط به اتوفاژی		
ATG16L1	اتوفاژی	CD
اتوآنتی‌ژن‌ها		
INS (انسولین)	آنتی‌ژن سلول‌های β جزایر	T1D
TSHR (پذیرنده هورمون تحریک کننده تیروئید)	آنتی‌ژن تیروئید	AITD
پردازش آنتی‌ژن یا آنزیم‌های اصلاح کننده		
ARTS1	برش پپتید برای مسیر MHC کلاس I	AS
PAD14	سیترولینه‌کردن پپتیدهای خودی	RA

جدول فوق لیست برخی لوکوس‌های ژن‌های غیر HLA را نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم آنها با بیماری‌های خودایمن متنوعی همراه است. پروتئین‌های کد شده زمانی که نام ژن با پروتئین یکسان نباشند، نشان داده شده‌اند. مثال‌های منتخب در متن توضیح داده شده‌اند.

AITD, autoimmune thyroid disease; AS, ankylosing spondylitis; BCRs, B cell receptors; CD, Crohn's disease; GD, Graves' disease; IL, interleukin; MHC, major histocompatibility complex; MS, multiple sclerosis; PSA, psoriatic arthritis; PSO, psoriasis; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; TCRs, T cell receptors; T1D, type 1 diabetes.

B را افزایش می‌دهد و باعث افزایش تولرانس می‌گردد اما فعال‌شدن سیستم کمپلمان توسط آنتی‌ژن‌های خودی و چگونگی آن مشخص نیست.

- ***پذیرنده IL-23 (IL-23R)***. برخی پلی‌مورفیسم‌ها در پذیرنده IL-23 با افزایش استعداد برای ابتلا به بیماری التهابی روده و بیماری پوستی پسوریازیس مرتبط می‌باشد، در حالی که پلی‌مورفیسم‌های دیگر باعث محافظت در برابر ابتلا به این بیماری‌ها می‌شوند. IL-23 یکی از سایتوکاین‌هایی است که در تکامل سلول‌های Th17، که واکنش‌های التهابی را تحریک می‌کنند، دخالت دارد (فصل ۱۰ را ببینید).
- ***CD25 (IL-2Rα)***. پلی‌مورفیسم‌هایی که بروز یا عملکرد CD25، زنجیرهٔ α از پذیرنده IL-2 را تحت تأثیر قرار می‌دهند با MS، دیابت تیپ I و سایر بیماری‌های خودایمن ارتباط دارند. احتمالاً این تغییرات در CD25، تولید و عملکرد Treg‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد، اگرچه شواهد قطعی برای یک ارتباط علّی بین اختلالات CD25، نقایص Treg و بیماری خودایمنی یافت نشده است.
- ***FcγRIIB***. یک پلی‌مورفیسم در دومین غشاگذر این پذیرنده Fc مهاری که ایزولوسین را به ترئونین تغییر می‌دهد سیگنالینگ مهاری را مختل نموده و با بیماری SLE در انسان همراه است. حذف ژنتیکی این پذیرنده در موش نیز منجر به بیماری خودایمن شبه لوپوس می‌شود. مکانیسم احتمالی این بیماری نقص بازخورد (فیدبک) مهاری با واسطه آنتی‌بادی سلول‌های B است. **(فصل ۱۲ را ببینید)**
- ***ATG16L1***. یک پلی‌مورفیسم همراه با از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) باعث جایگزینی یک ترئونین در محل ۳۰۰ با یک آلانین می‌شود و با بیماری کرون مرتبط می‌باشد. ATG16L1 یکی از اعضای خانواده پروتئین‌هایی است که در اتوفاژی، که یک پاسخ سلولی به عفونت، محرومیت غذایی و شکل‌های دیگر استرس می‌باشد، دخالت دارد. این که چگونه این پلی‌مورفیسم در IBD دخیل است، شناخته نشده است. برخی مکانیسم‌های احتمالی در فصل ۱۹ مورد بحث قرار گرفته‌اند.
- ***انسولین***. پلی‌مورفیسم‌ها در ژن انسولین که تعداد متغیری از توالی‌های تکراری (repeat sequences) را کد می‌کنند با دیابت تیپ I همراهی دارند. این پلی‌مورفیسم‌ها می‌توانند بروز تیموسی انسولین را تحت تأثیر قرار دهند. این فرضیه ارائه شده است که اگر پروتئین به علت پلی‌مورفیسم ژنتیکی، به میزان کم در تیموس بارز شود، سلول‌های T در حال تکامل اختصاصی برای انسولین ممکن است دچار گزینش منفی نشوند. این سلول‌ها در گنجینه ایمنی بالغ باقی می‌مانند و توانایی حمله به سلول‌های تولیدکننده انسولین جزایر β را دارند و دیابت ایجاد می‌کنند.

اگرچه ارتباطات ژنتیکی بسیاری با بیماری‌های خودایمنی گزارش شده است، اما یک چالش مداوم، مرتبط کردن پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی با پاتوژنز این بیماری‌ها می‌باشد.

اختلالات ارثی تک‌ژنی (مندلی) که خودایمنی ایجاد می‌کنند

مطالعات با مدل‌های موشی و بیماران، ژن‌های متعددی را شناسایی کرده‌اند که بر حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی قویاً تأثیر می‌گذارند (جدول ۵-۱۵). برخلاف پلی‌مورفیسم‌های کمپلکس که قبلاً توضیح داده شد، این نقایص ژنی منفرد مثال‌هایی از اختلالات مندلی هستند که در آنها موتاسیون نادر است اما نفوذ بالایی دارد، بنابراین اکثریت افراد دارای موتاسیون مبتلا هستند. بسیاری از این ژن‌ها قبلاً در این فصل در زمان بحث درباره مکانیسم‌های تحمل به خود اشاره شدند. اگرچه این ژن‌ها با بیماری‌های خودایمن نادر همراه هستند، اما شناسایی آنها اطلاعات ارزشمندی در مورد اهمیت مسیرهای متنوع در حفظ تحمل به خود فراهم کرده است. پروتئین‌های کد شده به وسیله این ژن‌ها در تحمل مرکزی (*AIRE*)، تولید سلول‌های T تنظیمی (*FOXP3*، *IL2* و *IL2R*)، آنرژی و عملکرد Treg‌ها (*CTLA4*)، حذف محیطی لنفوسیت‌های B و T (*FAS* و *FASL*) و تنظیم سلول‌های T پاتوژنیک در بافت‌های مخاطی (*IL10R* و *IL10*) مشارکت دارند. هیچ یک از این موتاسیون‌ها در بیماری‌های خودایمن شایع، مشاهده نمی‌شوند.

جدول ۵-۱۵. نمونه‌هایی از موتاسیون‌های ژنی منفرد که منجر به بیماری‌های خودایمنی می‌شود

ژن	فنوتیپ موش حذف ژن شده یا موتاسیون یافته	مکانیسم شکست تحمل	بیماری انسانی
AIRE	تخریب اعضای اندوکرین با واسطه آنتی‌بادی‌ها و لنفوسیت‌ها	شکست تولرانس مرکزی	APS
C4	SLE	نقص در پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی؛ شکست تولرانس سلول B	SLE
CTLA-4	لنفوپرولیفراسیون؛ ارتشاح سلول T در چند اندام؛ در ظرف ۳ تا ۴ هفته کشنده می‌باشد	عملکرد ناقص Tregs شکست آنرژی سلول T	بیماری‌های التهابی سیستمیک
FAS/FASL	آنتی DNA و سایر اتوآنتی‌بادی‌ها؛ نفریت کمپلکس ایمنی؛ آرتریت؛ لنفوپرولیفراسیون	نقص در حذف سلول‌های B و سلول‌های $T\ CD4^+$ خودواکنشگر	ALPS
FOXP3	ارتشاح لنفوسیتی اندام‌های متعدد، ضعیف‌شدن (wasting)	نقص Tregهای عملکردی	IPEX
IL10, IL10R	بیماری التهابی روده	نقص در کنترل پاسخ‌های ایمنی مخاطی	کولیت (موتاسیون‌های IL10R)
IL2; IL2RA/B	بیماری التهابی روده؛ اتوآنتی‌بادی‌های ضد اریتروسیت و ضد DNA	نقص در تکامل، بقاء یا عملکرد Tregها	بیماری خودایمن چندسیستمی
SHP1	اتوآنتی‌بادی‌های متعدد	شکست تنظیم منفی سلول‌های B	مشخص نیست

نقش این موتاسیون‌ها در ایجاد خودایمنی با استفاده از بیماری‌های وراثتی انسان و موش‌های حذف ژن شده اثبات شده است.

اختصارات:

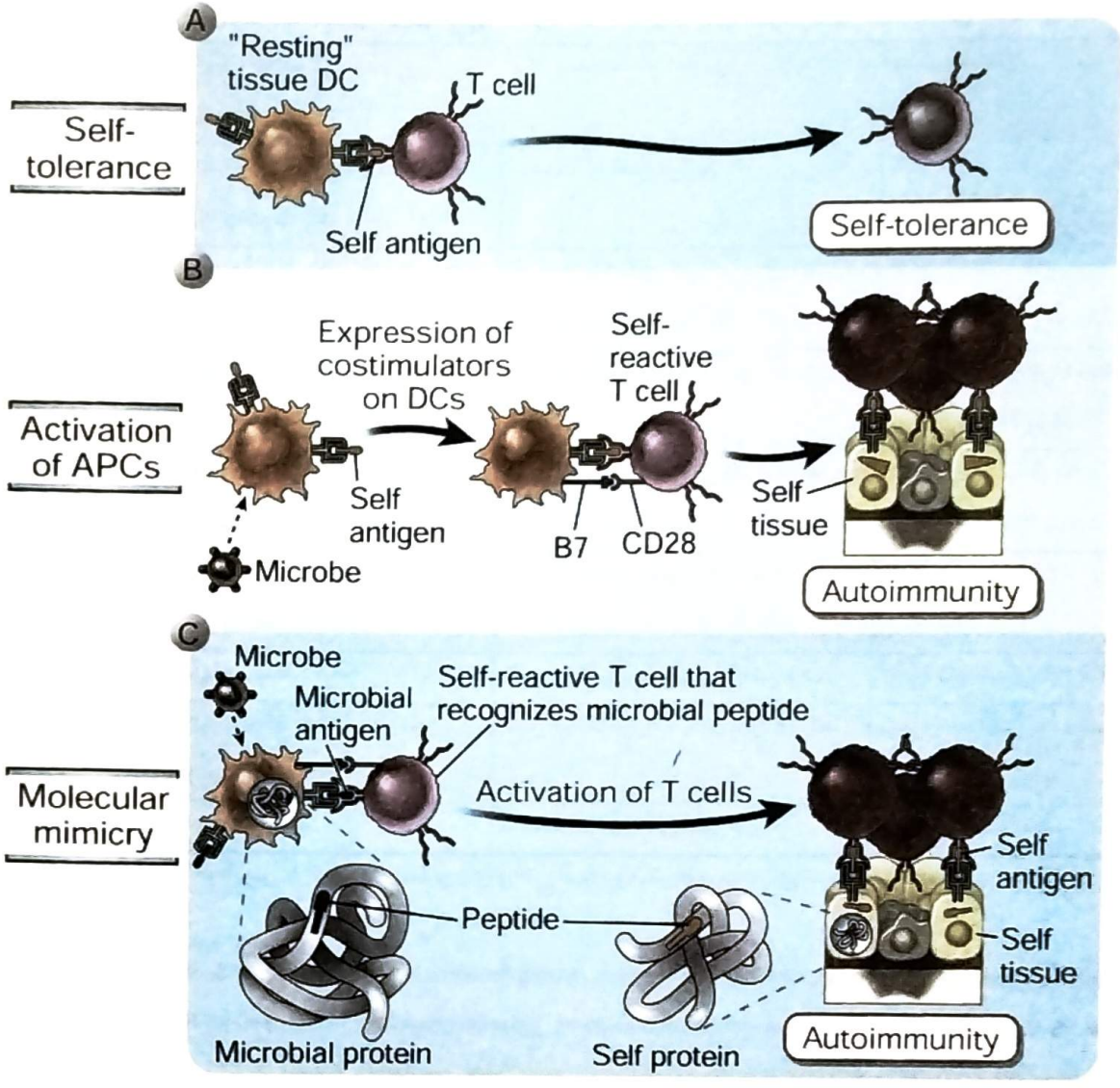
AIRE, autoimmune regulator gene; ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome; APS, autoimmune polyendocrine syndrome; IL-2, interleukin-2 ; IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome; SHP-1, SH2-containing phosphatase 1; SLE, systemic lupus erythematosus; Tregs, regulatory T cells.

نقش عفونت‌ها در خودایمنی

عفونت‌های ویروسی و باکتریایی می‌توانند در بروز یا تشدید خودایمنی دخالت کنند. در بیماران و برخی مدل‌های حیوانی، اغلب همزمان یا پیش از آغاز بیماری‌های خودایمن، عفونت‌ها ظاهر می‌شوند. در بیشتر این موارد، میکروارگانیسم عفونی در ضایعات وجود ندارد و حتی بعد از بروز خودایمنی نیز در فرد قابل تشخیص نمی‌باشد. بنابراین، ضایعات خودایمنی ناشی از عامل عفونی نبوده بلکه در نتیجهٔ پاسخ‌های ایمنی میزبان به وجود می‌آیند که ممکن است میکروب سبب آغاز یا به هم‌خوردن تنظیم آنها شده باشد.

عفونت‌ها ممکن است با دو مکانیسم اصلی بروز خودایمنی را افزایش دهند (شکل ۱۴-۱۵).

- عفونت‌های بافت‌های خاص ممکن است باعث القای پاسخ‌های موضعی ایمنی ذاتی گردند که سبب فراخوانی لکوسیت‌ها به بافت‌ها و در نتیجه فعال‌شدن APCهای بافتی می‌شوند. این APCها کمک محرک‌ها را بارز می‌کنند و سایتوکاین‌های فعال‌کنندهٔ سلول T را ترشح می‌کنند که منجر به شکست تحمل سلول T می‌شود. بنابراین، عفونت منجر به فعال‌شدن سلول‌های T می‌شود که برای آنتی‌ژن‌های خودی و نه فقط پاتوژن عفونی اختصاصی هستند. اهمیت بروز نابجای کمک‌محرک‌ها در شواهد تجربی نشان داده شده است که در آنها ایمونیزاسیون موش‌ها با آنتی‌ژن‌های خودی به همراه ادجوان‌های قوی (که از میکروب‌ها تقلید می‌کنند) منجر به شکست تحمل به خود و تکامل بیماری



شکل ۱۴-۱۵. نقش عفونت‌ها در پیدایش خودایمنی. **A.** در حالت طبیعی، برخورد یک سلول T بالغ خودواکنشگر با یک آنتی‌ژن خودی ارائه‌شده توسط سلول APC در حال استراحت و فاقد کمک محرک منجر به تحمل محیطی به صورت آنرژی می‌شود (سایر مکانیسم‌های محتمل تحمل به خود نشان داده نشده است). **B.** میکروب‌ها با فعال‌نمودن APCها باعث بروز کمک‌محرک‌ها می‌شوند و در صورتی که این APCها آنتی‌ژن خودی را ارائه کنند سلول‌های T خودواکنشگر به جای تحمل، فعال می‌شوند. C. برخی آنتی‌ژن‌های میکروبی با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع می‌دهند (تقلید مولکولی). در نتیجه، پاسخ‌های ایمنی آغازشده با میکروب‌ها، سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن خودی را فعال می‌کنند.

خودایمنی می‌شود. در سایر مدل‌های تجربی، آنتی‌ژن‌های ویروسی بارزشده در بافت‌ها مانند سلول‌های β جزیره‌ای، تحمل سلول T را القاء می‌کنند، اما عفونت سیستمیک موش‌ها با ویروس منجر به شکست تحمل و تخریب خودایمن سلول‌های تولیدکننده انسولین می‌شود. میکروب‌ها همچنین می‌توانند پذیرنده‌های شبه Toll (TLRs) روی DCها را اشغال کنند و منجر به تولید کمک‌محرک‌ها و سایتوکاین‌های فعال‌کننده لنفوسیت‌ها شوند و روی سلول‌های B خودواکنشگر منجر به تولید اتوآنتی‌بادی شوند. یک نقش سیگنال‌رسانی TLR در خودایمنی در مدل‌های موشی لوپوس نشان داده شده است.

- میکروب‌های عفونی ممکن است حاوی آنتی‌ژن‌هایی باشند که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع می‌دهند، بنابراین پاسخ‌های ایمنی در برابر میکروب‌ها احتمالاً منجر به واکنش‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های خودی می‌شوند.

این پدیده **تقلید مولکولی** (molecular mimicry) نامیده می‌شود، زیرا آنتی‌ژن‌های میکروب‌ها با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع می‌دهند یا از آنها تقلید می‌کنند. یک نمونه از واکنش متقاطع ایمونولوژیک بین آنتی‌ژن‌های خودی و میکروبی تب روماتیسمی است که پس از عفونت‌های استرپتوکوکی ایجاد می‌شود و توسط آنتی‌بادی‌های ضداسترپتوکوکی که با پروتئین‌های میوکاردی واکنش متقاطع می‌دهند، ایجاد می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها در قلب تجمع می‌یابند و میوکاردیت ایجاد می‌کنند. تعیین توالی DNA، قطعات کوتاه بسیار مشابهی را بین پروتئین‌های میوکاردی و پروتئین‌های استرپتوکوکی آشکار ساخته‌اند. به هر حال، اهمیت تشابهات محدود بین آنتی‌ژن‌های خودی و میکروب‌ها در بیماری‌های خودایمن شایع هنوز ثابت نشده است.

بعضی عفونت‌ها می‌توانند نقش محافظتی در ایجاد خودایمنی داشته باشند. مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهند که کاهش عفونت‌ها بروز دیابت تیپ I و MS را افزایش می‌دهند و مطالعات تجربی نشان می‌دهند که دیابت در موش‌های NOD، در صورتی که موش‌ها به عفونت مبتلا باشند، شدیداً به تأخیر می‌افتد. این موضوع که عفونت‌ها می‌توانند خودایمنی را تحریک کنند و در عین حال از بیماری‌های خودایمن ممانعت کنند، متناقض به نظر می‌رسد. مشخص نیست که چگونه عفونت‌ها می‌توانند بروز بیماری‌های خودایمن را کاهش دهند.

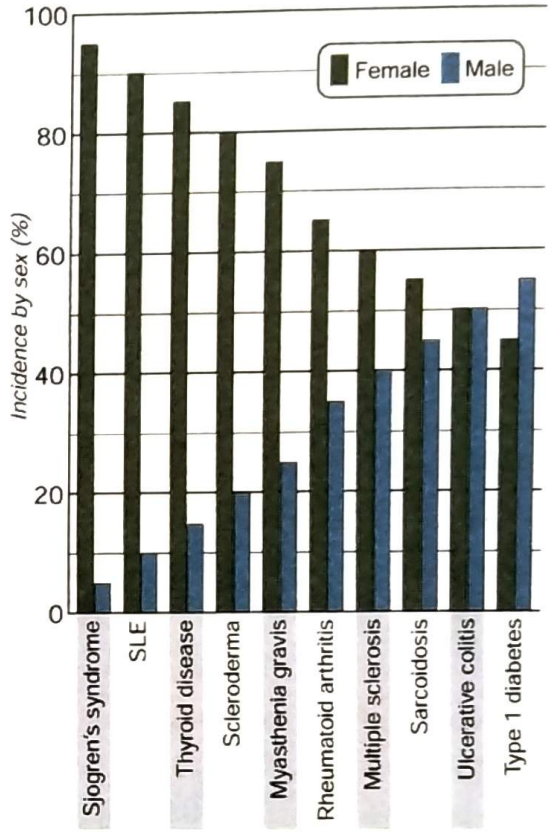
میکروبیوم (فلور میکروبی نرمال) جلدی و روده‌ای ممکن است ابتلا به بیماری‌های خودایمنی را تحت تأثیر قرار دهد. همان طور که در فصل ۱۴ بحث شد، میکروب‌های همزیست (commensal) که در انسان‌ها تجمع می‌یابند، اثرات مهمی در بلوغ و فعال‌سازی سیستم ایمنی دارند. این ایده توسط این یافته که در مدل‌های تجربی بیماری‌های خودایمنی، تغییرات میکروبیوم بر بروز و شدت بیماری تأثیر می‌گذارد حمایت شده است. این که تغییرات در میکروبیوم انسان بر بروز بیماری‌های خودایمن، مؤثر باشد، کمتر مشخص شده است که عمدتاً به علت تنوع ذاتی و پیچیدگی میکروبیوم‌های افراد می‌باشد.

سایر فاکتورها در خودایمنی

در بروز خودایمنی علاوه بر ژن‌های مستعدکننده و عفونتها، فاکتورهای بسیاری نیز نقش دارند.

- ***تغییرات آناتومیک ایجاد شده در بافت‌ها در اثر التهاب (احتمالاً ثانویه به عفونت‌ها)، آسیب ایسکمیک یا تروما، منجر به ظهور آن دسته از آنتی‌ژن‌های خودی می‌شوند که به طور طبیعی از نظر سیستم ایمنی مخفی هستند.*** این آنتی‌ژن‌های مخفی نمی‌توانند سبب القای تحمل به خود شوند. بنابراین، اگر آنتی‌ژن‌های خودی که قبلاً مخفی بودند، آزاد شوند، می‌توانند با لنفوسیت‌های صلاحیت‌دار ایمنی وارد واکنش شده و پاسخ‌های ایمنی اختصاصی را القاء کنند. نمونه‌هائی از آنتی‌ژن‌های پنهان از نظر آناتومیکی در بافت‌هایی که تحت عنوان مصون از ایمنی (Immune-privileged) نامیده می‌شوند، شامل پروتئین‌های داخل چشمی و بیضه‌ای هستند (فصل ۱۴ را ببینید). تصور می‌شود که یووئیت (uveitis) و اورکیت (orchitis) بعد از ضربه به علت پاسخ‌های خودایمن نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی باشند که در اثر ضربه این آنتی‌ژن‌ها از محل طبیعی خود آزاد شده‌اند.
- ***جنسیت در بسیاری از بیماری‌های خودایمن نقش بازی می‌کند.*** بسیاری از بیماری‌های خودایمن در زنان بروز بیشتری از مردان دارند (**شکل ۱۵-۱۵**). برای نمونه، زنان ده برابر بیشتر از مردان به SLE مبتلا می‌شوند. بیماری شبه ـ SLE در موش‌های F_1 (NZB×NZW) فقط در جنس ماده بروز می‌کند و به دنبال درمان با آندروژن بهبود می‌یابد. اینکه آیا این فراوانی در زنان ناشی از تأثیر هورمون‌های جنسی یا سایر فاکتورهای وابسته به جنس می‌باشد، به درستی مشخص نیست.

بیماری‌های خودایمن سخت‌ترین مشکلات علمی و بالینی را در ایمونولوژی داشته‌اند. دانش فعلی ما از مکانیسم‌های پاتوژنیک کامل نیست، به طوری که تئوری‌ها و نظریات همچنان بر واقعیات برتری دارند. امید است که با به کارگیری تکنیک‌های پیشرفتهٔ جدید و افزایش سریع دانش



شکل ۱۵-۱۵. توزیع جنسیتی بیماری‌های خودایمن غالب. این درصدها تقریبی و براساس داده‌های بروز تا سال ۲۰۰۰ است. به علاوه شکل شامل یک بیماری التهابی (سارکوئیدوز) است که تصور نمی‌شود جزو بیماری‌های خودایمنی باشد.

ما از تحمل به خود، بتوان پاسخ‌های روشن‌تر و دقیق‌تری به معمای خودایمنی داد.

خلاصه

- تحمل ایمونولوژیک بی‌پاسخی به یک آنتی‌ژن است که به دنبال تماس لنفوسیت‌های اختصاصی با آن آنتی‌ژن القاء می‌شود. ویژگی اصلی سیستم ایمنی طبیعی، تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی است و شکست تحمل به خود منجر به بیماری‌های خودایمن می‌گردد. آنتی‌ژن‌ها ممکن است از راه‌هایی وارد شوند که به جای ایجاد ایمنی، تحمل را القاء کنند و از این موضوع برای جلوگیری و درمان رد پیوند و بیماری‌های خودایمن و بیماری‌های آلرژیک بهره‌برداری می‌شود.
- تحمل مرکزی در اندام‌های لنفاوی زایا (تیموس و مغز استخوان) در هنگام برخورد لنفوسیت‌های نابالغ با آنتی‌ژن‌های خودی حاضر در این اندام‌ها، القاء می‌شود. تحمل محیطی هنگامی به وجود می‌آید که لنفوسیت‌های بالغ، آنتی‌ژن‌های خودی را در بافت‌های محیطی و تحت شرایط خاص شناسایی کنند.
- تحمل مرکزی در لنفوسیت‌های T، هنگامی اتفاق می‌افتد که تیموسیت‌های نابالغ با پذیرنده‌های دارای میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی، این آنتی‌ژن‌ها را در تیموس شناسایی کنند. بعضی سلول‌های T نابالغ که با آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس روبرو شده‌اند، می‌میرند (گزینش منفی) و بقیه به لنفوسیت‌های T تنظیمی $FOXP3^+$ تبدیل می‌شوند که پاسخ‌های ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی را در بافت‌های محیطی، کنترل می‌کنند.
- چندین مکانیسم برای تحمل محیطی سلول‌های T بالغ در نظر گرفته شده‌اند. در سلول‌های $CD4^+$ T، آنرژی به هنگام شناسایی آنتی‌ژن بدون کمک‌محرک‌های کافی یا به هنگام درگیری پذیرنده‌های مهاری نظیر CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) و PD-1 (programmed cell death protein-1) القاء می‌شود. Tregها، پاسخ‌های ایمنی را از طریق مکانیسم‌های متعددی، مهار می‌کنند. سلول‌های T که با آنتی‌ژن‌های خودی در غیاب سایر محرک‌ها روبرو شده یا به طور پی در پی تحریک شده‌اند، ممکن است از طریق آپوپتوز بمیرند.
- هنگامی که سلول‌های B نابالغ، آنتی‌ژن‌های خودی چندظرفیتی را در مغز استخوان شناسایی می‌کنند، تحمل مرکزی در لنفوسیت‌های B القاء می‌شود. نتیجه، کسب یک ویژگی جدید که ویرایش پذیرنده نامیده می‌شود، یا مرگ آپوپتوتیک سلول‌های B نابالغ می‌باشد. سلول‌های B بالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را در بافت‌های محیطی و در غیاب یاری سلول‌های T شناسایی می‌کنند، ممکن است آنرژیک شوند و نهایتاً از طریق آپوپتوز می‌میرند یا این که به علت درگیرشدن پذیرنده‌های مهاری به طور عملکردی بی‌پاسخ می‌شوند.

- خودایمنی به علت شکست تحمل به خود یا تنظیم ناکافی لنفوسیت‌ها به وجود می‌آید. واکنش‌های خودایمنی با محرک‌های محیطی مانند عفونت‌ها در افراد مستعد از نظر ژنتیکی برانگیخته می‌شوند.
- بیشتر بیماری‌های خودایمنی، چندژنی (پلی‌ژنیک) هستند و ژن‌های مستعدکننده زیادی در گسترش بیماری نقش دارند. مهمترین این ژن‌ها، ژن‌های MHC هستند؛ تصور بر این است که سایر ژن‌ها در گزینش یا تنظیم لنفوسیت‌های خودواکنشگر دخالت دارند.
- عفونت‌ها با استفاده از مکانیسم‌های متعدد، استعداد ابتلا به بیماری‌های خودایمن را افزایش می‌دهند که شامل افزایش بروز کمک‌محرک‌ها در بافت‌ها و واکنش‌های متقاطع بین آنتی‌ژن‌های میکروبی و آنتی‌ژن‌های خودی می‌باشند. برخی از عفونت‌ها با مکانیسم‌های شناخته نشده می‌توانند از افراد در برابر خودایمنی محافظت نمایند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Immunologic Tolerance and General Mechanisms

*Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*. 1953;172:603–606. *(The discovery that exposure of neonatal animals to cells from other animals induced a state of long-lived immunologic tolerance. Peter Medawar received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1960/medawar/lecture.*)*

Richards DM, Kyewski B, Feuerer M. Re-examining the nature and function of self-reactive T cells. *Trends Immunol*. 2016;37:114–125.

Schwartz RH. Historical overview of immunological tolerance. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4:a006908.

von Boehmer H, Melchers F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2010;11:14–20.

Yi J, Kawabe T, Sprent J. New insights on T-cell self-tolerance. *Curr Opin Immunol*. 2019;63:14–20.

Central Tolerance

Anderson MS, Su MA. Aire expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:247–258.

Cheng M, Anderson MS. Thymic tolerance as a key brake on autoimmunity. *Nat Immunol*. 2018;19:659–664.

Klein L, Robey EA, Hsieh CS. Central CD4(+) T cell tolerance: deletion versus regulatory T cell differentiation. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:7–18.

Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:281–294.

Stritesky GL, Jameson SC, Hogquist KA. Selection of self-reactive T cells in the thymus. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:95–114.

Anergy and Inhibitory Receptors

Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. LAG-3, TIM-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity*. 2016;44:989–1004.

*Jenkins MK, Schwartz RH. Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo. *J Exp Med*. 1987;165:302–319. *(The discovery that chemically modified antigen-presenting cells, now known to be deficient in costimulators, induce T cell anergy.)*

Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol*. 2013;14:1212–1218.

Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory pathways in the B7-CD28 ligand-receptor family. *Immunity*. 2016;44:955–972.

Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD-1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:153–167.

Walker LS, Sansom DM. Confusing signals: recent progress in CTLA-4 biology. *Trends Immunol*. 2015;36:63–70.

Zhang Q, Vignali DA. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in autoimmunity. *Immunity*. 2016;44:1034–1051.

Regulatory T Cells

Bilate AM, Lafaille JJ. Induced CD4+FoxP3+ regulatory T cells in immune tolerance. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:733–758.

Campbell DJ. Control of regulatory T cell migration, function, and homeostasis. *J Immunol*. 2015;195:2507–2513.

Chaudhry A, Rudensky AY. Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2013;123:939–944.

Deshmukh H, Way SS. Immunological basis for recurrent fetal loss and pregnancy complications. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:185–210.

Dominguez-Villar M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2018;19:665–673.

Georgiev P, Charbonnier LM, Chatila TA. Regulatory T cells: the many faces of FoxP3. *J Clin Immunol*. 2019;39:623–640.

Kalekar LA, Mueller DL. Relationship between CD4 regulatory T cells and anergy in vivo. *J Immunol*. 2017;198:2527–2533.

Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:283–294.

Panduro M, Benoist C, Mathis D. Tissue Tregs. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:609–633.

Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. Treg cell-based therapies: challenges and perspectives. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:158–172.

Ramsdell F, Ziegler SF. FoxP3 and scurfy: how it all began. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:343–349.

Roncarolo MG, Gregori S, Bacchetta R, et al. The biology of T regulatory type 1 cells and their therapeutic application in immune-mediated diseases. *Immunity*. 2018;49:1004–1019.

Rosenblum MD, Way SS, Abbas AK. Regulatory T cell memory. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:90–101.

Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, et al. Regulatory T cells and human disease. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:541–566.

*Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1995;155:1151–1164. *(The demonstration that CD4+ T cells expressing high levels of CD25 were essential for maintaining self-tolerance, giving birth to the field of regulatory T cells.)*

Savage PA, Klawon DEJ, Miller CH. Regulatory T cell development. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:421–453.
Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FoxP3(+) regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer. *Immunity*. 2019;50:302–316.

Apoptosis

Carrington EM, Tarlinton DM, Gray DH, et al. The life and death of immune cell types: the role of Bcl-2 anti-apoptotic molecules. *Immunol Cell Biol*. 2017;95:870–877.
Griffith TS, Ferguson TA. Cell death in the maintenance and abrogation of tolerance: the five Ws of dying cells. *Immunity*. 2011;35:456–466.
Nagata S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:489–517.
Rieux-Laucat F, Magerus-Chatinet A, Neven B. The autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective Fas or Fas-ligand functions. *J Clin Immunol*. 2018;38:558–568.
Spetz J, Presser AG, Sarosiek KA. T cells and regulated cell death: kill or be killed. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2019;342:27–71.

Mechanisms of Autoimmunity: General Concepts

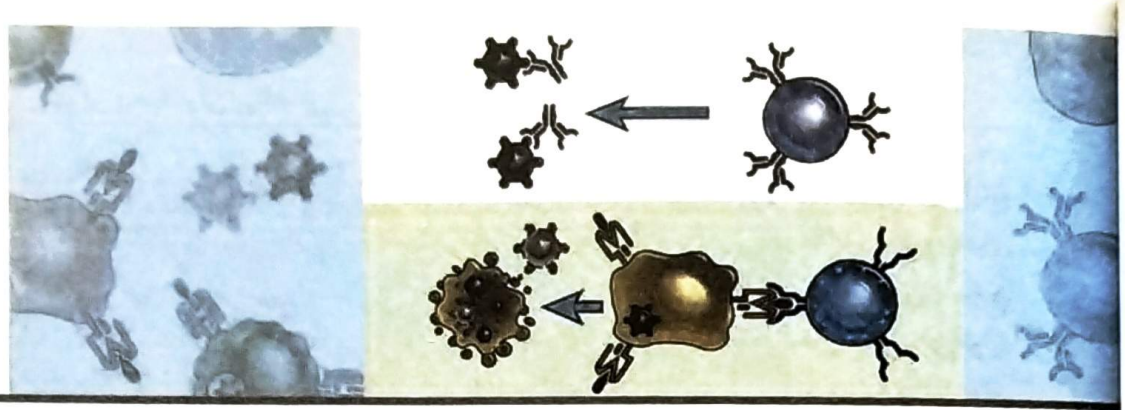
Banchereau R, Cepika AM, Banchereau J, Pascual V. Understanding human autoimmunity and autoinflammation through transcriptomics. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:337–370.
Bluestone JA, Bour-Jordan H, Cheng M, Anderson M. T cells in the control of organ-specific autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125:2250–2260.
Rosen A, Casciola-Rosen L. Autoantigens as partners in initiation and propagation of autoimmune rheumatic diseases. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:395–420.
Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125:2228–2233.
Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:303–315.
Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest*. 2015;125:2194–2202.
Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18:716–724.

Mechanisms of Autoimmunity: Genetics

Cheng MH, Anderson MS. Monogenic autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 201230:393–427.
Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:325–339.
Inshaw JRJ, Cutler AJ, Burren OS, et al. Approaches and advances in the genetic causes of autoimmune disease and their implications. *Nat Immunol*. 2018;19:674–684.
Lenardo M, Lo B, Lucas CL. Genomics of immune diseases and new therapies. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:121–149.
Marson A, Housley WJ, Hafler DA. Genetic basis of autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125:2234–2241.
Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, Cho JH. Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell*. 2010;140:791–797.

Mechanisms of Autoimmunity: Environmental Factors

Bach JF. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:105–120.
Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157:121–141.
Haase S, Haghikia A, Wilck N, et al. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology*. 2018;154:230–238.
Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol*. 2015;159:122–127.
Rose NR. Negative selection, epitope mimicry and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:51–55.



فصل ۱۶

ایمنی در برابر میکروب‌ها

مروری بر پاسخ‌های ایمنی در برابر میکروب‌ها ۵۳۸
ایمنی در برابر باکتری‌های برون سلولی ۵۴۰
ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های برون سلولی ۵۴۲
ایمنی آداپتیو در برابر باکتریهای برون‌سلولی ۵۴۳
اثرات آسیب‌رسان پاسخ‌های ایمنی در برابر باکتری‌های برون‌سلولی ۵۴۴
گریز باکتری‌های برون سلولی از ایمنی ۵۴۵
ایمنی در برابر باکتری‌های درون سلولی ۵۴۶
ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های درون سلولی ۵۴۷
ایمنی آداپتیو در برابر باکتری‌های درون سلولی ۵۴۷
گریز باکتری‌های درون سلولی از ایمنی ۵۵۱
ایمنی در برابر قارچ‌ها ۵۵۱
ایمنی ذاتی در برابر قارچ‌ها ۵۵۲
ایمنی آداپتیو در برابر قارچ‌ها ۵۵۲
ایمنی در برابر ویروس‌ها ۵۵۳
ایمنی ذاتی در برابر ویروس‌ها ۵۵۳
ایمنی آداپتیو در برابر ویروس‌ها ۵۵۴
گریز ویروس‌ها از ایمنی ۵۵۹
ایمنی در برابر انگل‌ها ۵۶۱
ایمنی ذاتی در برابر انگل‌ها ۵۶۲
ایمنی آداپتیو در برابر انگل‌ها ۵۶۲
گریز انگل‌ها از ایمنی ۵۶۴
استراتژی‌های ساخت واکسن ۵۶۵
واکسن‌های باکتریایی و ویروسی ضعیف‌شده و غیرفعال ۵۶۶
واکسن‌های تهیه‌شده از آنتی‌ژن خالص‌شده (یا زیرواحد) ۵۶۷
واکسن‌های تهیه‌شده از آنتی‌ژن سنتتیک (صناعی) ۵۶۸
واکسن‌های ویروسی زنده شامل ویروس‌های نوترکیب ۵۶۸
واکسن‌های تهیه‌شده از DNA ۵۶۹
واکسن‌های mRNA ۵۶۹
ادجوان‌ها و عوامل تعدیل‌کنندهٔ ایمنی ۵۶۹
ایمونیزاسیون غیرفعال ۵۷۰
خلاصه ۵۷۰

در فصل‌های گذشته، ما حفاظت در برابر عفونت‌ها را به عنوان عملکرد فیزیولوژیک اصلی سیستم ایمنی مدنظر قرار دادیم و پاسخ‌های ایمنی را در قالب پاسخ به میکروب‌ها مورد بحث قرار دادیم. در این فصل ما این اطلاعات را جمع‌بندی کرده و ویژگی‌های اساسی مصونیت در برابر انواع مختلف میکروارگانیسم‌های پاتوژن و نیز چگونگی مقاومت میکروب‌ها در برابر مکانیسم‌های دفاعی میزبان را مورد بحث قرار می‌دهیم.

شکل‌گیری بیماری عفونی در یک فرد مستلزم واکنش‌های پیچیده‌ای است که بین میکروب و میزبان روی می‌دهد. رخدادهای کلیدی که طی عفونت اتفاق می‌افتند عبارتند از: ورود میکروب، تهاجم و تجمع (colonization) در

بافت‌های میزبان، فرار از چنگال ایمنی میزبان، آسیب بافتی یا اختلال در عملکرد بافت. میکروب‌ها با کشتن سلول‌هایی از میزبان که آلوده می‌شوند یا با آزاد ساختن سم، می‌توانند باعث ایجاد آسیب بافتی و اختلالات عملکردی در سلول‌ها و بافت‌های مجاور و یا دورتر که آلوده نیستند، گردند و بیماری ایجاد کنند. به علاوه، میکروب‌ها اغلب از طریق تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو که علاوه بر کشتن میکروب‌ها، می‌توانند منجر به آسیب و اختلال عملکرد بافت‌های طبیعی نیز گردند، باعث ایجاد بیماری می‌شوند. ویرولانس میکروارگانیسم‌ها توسط ویژگی‌های متعدد آنها مشخص می‌شود و مکانیسم‌های گوناگونی در پاتوژنز بیماری‌های عفونی مشارکت می‌کنند. هدف این کتاب بررسی پاتوژنز میکروبی نیست. بحث ما بیشتر بر روی پاسخ‌های ایمنی میزبان در برابر میکروارگانیسم‌های پاتوژن متمرکز است.

مروری بر پاسخ‌های ایمنی در برابر میکروب‌ها

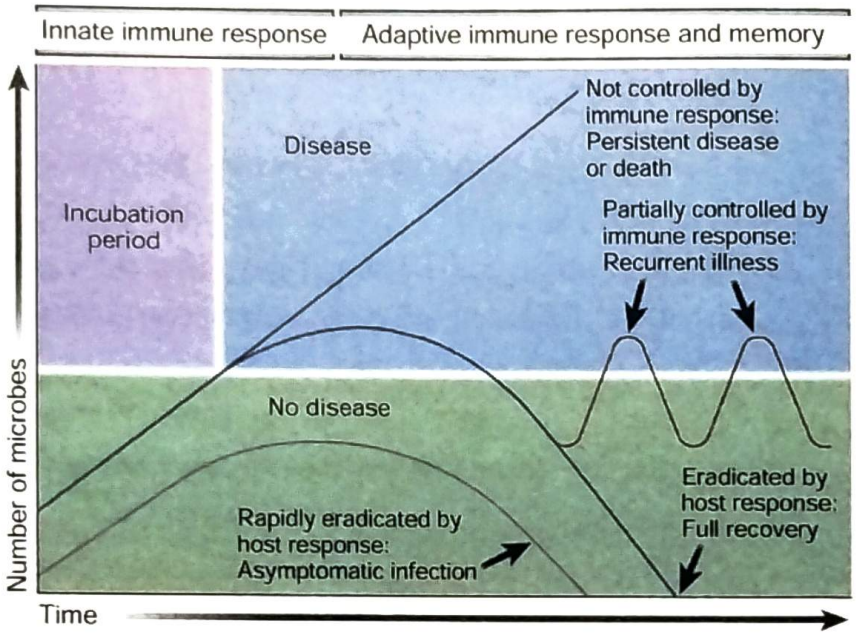
میکروب‌ها می‌توانند منجر به درجات متغیری از شدت و مزمن‌بودن بیماری گردند (شکل ۱-۱۶). در بسیاری موارد، عفونت بدون علامت است و بدون مداخله برطرف می‌شود. یک پاسخ ایمنی معمول میزبان به سرعت توسط عفونت آغاز می‌گردد، همگام با پاکسازی عفونت کاهش می‌یابد و سلول‌های خاطره‌ای باقی می‌گذارد که می‌توانند محافظت طولانی‌مدت ایجاد کنند. زمانی که پاسخ میزبان قادر به از بین بردن میکروب نباشد، ناخوشی‌های راجعه (recurrent illnesses) رخ می‌دهد و یا حتی ممکن است منجر به بیماری (disease) گردد. اگرچه واکنش‌های دفاعی میزبان در برابر میکروب‌ها متعدد و متنوع هستند ولی ایمنی در برابر میکروب‌ها چندین ویژگی کلی دارد.

دفاع در برابر میکروب‌ها توسط مکانیسم‌های اجرایی ایمنی ذاتی و آداپتیو انجام می‌شود. ایمنی ذاتی، دفاع اولیه را فراهم می‌آورد و ایمنی آداپتیو واکنش‌های قویتر و پایدارتر و همچنین محافظت در مقابل عفونت مجدد توسط همان میکروب را ایجاد می‌کند. بسیاری از میکروب‌های بیماریزا به گونه‌ای تکامل یافته‌اند که در مقابل مکانیسم‌های دفاعی ذاتی، مقاومت می‌کنند و مصونیت در برابر این میکروب‌ها تا حد زیادی به پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بستگی دارد. پاسخ‌های آداپتیو، حتی در مقابل میکروب‌های خطرناک (مهلک) هم مؤثر می‌باشند، زیرا در طی این پاسخ‌ها تعداد زیادی سلول‌های مجری و مولکول‌های آنتی‌بادی تولید می‌شوند که میکروب‌ها را از بین می‌برند و نیز سلول‌های خاطره‌ای ایجاد می‌شوند که سبب محافظت فرد در برابر عفونت‌های بعدی می‌گردند. با این وجود، شکل‌گیری کامل پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به طور معمول چندین روز طول می‌کشد (زمان لازم برای تکثیر لنفوسیت‌های بکر و تمایز آنها به سلول‌های مجری)، و ایمنی ذاتی دفاع ضروری را در این بازهٔ زمانی فراهم می‌کند.

سیستم ایمنی به منظور دفاع مؤثر در برابر عوامل عفونی، به میکروب‌های مختلف از راه‌های تخصصی و مشخصی پاسخ می‌دهد. میکروب‌های متفاوت به مکانیسم‌های مختلفی برای حذف نیاز دارند و سیستم ایمنی آداپتیو برای ایجاد پاسخ مناسب در برابر انواع متنوع میکروب‌ها تکامل یافته است. تولید زیرگروه‌های مختلف از سلول‌های مجری $TCD4^+$ (فصل ۱۰ را ببینید) و تولید ایزوتیپ‌های مختلف آنتی‌بادی (فصل ۱۲ را ببینید) مثال‌های خوبی از تخصصی عمل کردن ایمنی آداپتیو هستند.

توانایی میکروب‌ها در فرار از چنگال مکانیسم‌های اجرائی ایمنی یا مقاومت در برابر آنها، بقاء و بیماریزایی میکروب در بدن میزبان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. همانطوری که در این فصل خواهیم دید، میکروارگانیسم‌ها برای بقاء خود در برابر مکانیسم‌های پرقدرت دفاع ایمونولوژیک، مکانیسم‌های گوناگونی را توسعه داده‌اند. میکروب‌های عفونت‌زا و سیستم ایمنی با هم تکامل یافته‌اند و در مبارزهٔ دائمی برای بقاء قرار دارند. تعادل بین استراتژی‌های میکروبی جهت مقاومت در ایمنی و پاسخ‌های ایمنی میزبان، نتیجهٔ نهایی عفونت‌ها را مشخص می‌کند.

برخی از میکروب‌ها عفونت نهفته یا دائم ایجاد می‌کنند که در آن سیستم ایمنی، میکروب را کنترل کرده اما حذف نمی‌کند. ویروس‌های متعددی مخصوصاً DNA ویروس‌های خانواده هرپس و پاکس‌ویروس و برخی باکتری‌های درون سلولی قادر به ایجاد عفونت‌های نهفته هستند. در عفونت‌های نهفته ویروسی، DNA ویروس در



شکل ۱-۱۶. پیشرفت و پیامد عفونت‌ها. اغلب عفونت‌ها یک دورهٔ کمون دارند که متعاقب آن بیماری ایجاد می‌شود؛ در صورتی که پاسخ میزبان مؤثر باشد این بیماری ممکن است کوتاه‌مدت باشد و در صورتی که پاسخ به اندازهٔ کافی، عفونت را کنترل نکند، بیماری ممکن است پیشرونده و مزمن باشد.

ژنوم سلول‌های آلوده باقی می‌ماند بدون اینکه ویروس عفونت‌زا ایجاد گردد. در عفونت‌های ماندگار باکتریایی مانند توبرکولوز، باکتری می‌تواند داخل وزیکول‌های فاگوسیتی ماکروفاژهای آلوده باقی بماند. در تمامی این موارد، برخی میکروب‌های نهفته می‌توانند در شرایطی فعال شده و شروع به تکثیر نمایند، به ویژه اگر سیستم ایمنی به هر دلیل ضعیف شده باشد.

آسیب بافتی و بیماری که در بسیاری از عفونت‌ها ایجاد می‌شوند، ممکن است در اثر پاسخ میزبان به میکروب ایجاد شوند و نه خود میکروب. اگرچه مکانیسم‌های ایمنی برای بقای میزبان ضروری می‌باشند اما توانایی ایجاد آسیب به خود میزبان را نیز دارند.

نقایص ارثی و اکتسابی در ایمنی ذاتی و آداپتیو، علل مهم استعداد به عفونت‌ها هستند. دلایل اکتسابی رایج برای نقص ایمنی شامل عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و سرکوب ایمنی از طریق داروها به منظور درمان بیماری‌های خودایمنی و التهابی یا ممانعت از رد پیوند می‌باشد. اگرچه کمتر شایع است ولی تعداد زیادی سندرم‌های نقص ایمنی ارثی که از طریق موتاسیون در ژن‌های منفرد ایجاد شده‌اند، وجود دارند که پیامد بالینی اصلی آنها افزایش عفونت‌ها می‌باشد. علاوه بر این موارد، نقایص نامحسوس و کمتر شناخته شده در سیستم دفاعی میزبان نیز ممکن است زمینه‌ساز عفونت‌های شایع گردد. نقایص ایمنی به تفصیل در فصل ۲۱ شرح داده خواهند شد. افراد مسن نیز، احتمالاً به دلیل کاهش پاسخ‌های ایمنی آداپتیو افزایش مستعد ابتلا به عفونت هستند. به طور متناقضی، با افزایش سن، ممکن است بدون وجود محرک‌های آشکاری التهاب افزایش یابد.

عفونت‌ها در جمعیت، پاسخ‌های ایمنی را بر می‌انگیزند که موجب برقراری ایمنی جمعی (herd immunity) می‌گردد. ایمنی جمعی سبب حفاظت در برابر گسترش عفونت می‌شود. از طرف دیگر، عفونت‌های نوظهور تا حدی به دلیل فقدان ایمنی جمعی می‌توانند گسترش یابند و منجر به اپیدمی و پاندمی گردند. اغلب این عفونت‌های جدید توسط ویروسها که سویه‌های جدیدی را از طریق بازآرایی بین ژنوم‌های سویه‌های انسانی و سویه‌های حیوانی ایجاد می‌کنند، به وجود آمده‌اند (این روند در ادامه، در جایی

که چگونگی فرار ویروس‌های آنفلوانزا از دفاع ایمنی می‌پردازیم، با جزئیات بیشتری شرح داده شده است.) تخمین زده می‌شود در کشنده‌ترین پاندمی تاریخ اخیر که توسط ویروس آنفلوانزا در سال ۱۹۱۸ تا ۱۹۲۰ ایجاد شده بود، ۲۰ تا ۵۰ میلیون نفر در اروپای غربی و دیگر مناطق دنیا از بین رفته‌اند. اخیراً، عفونت‌های گسترده توسط کروناویروس عامل سندرم زجر تنفسی حاد (SARS) در ۲۰۰۲؛ یک سویهٔ جدید آنفلوانزا در ۲۰۰۹؛ کروناویروس عامل سندرم تنفسی خاور میانه‌ای (MERS) که در ۲۰۱۲ پدیدار شد، ویروس زیکا (Zika virus) در ۲۰۱۵ (که نقایص نورولوژیک در نوزادان ایجاد می‌کند)؛ و کروناویروس SARS-CoV-2 از ۲۰۱۹ به بعد (که بیماری به نام COVID-19 ایجاد می‌کند)، ایجاد شده‌اند. گسترش سریع پاندمی COVID-19 که منجر به بیش از ۲ میلیون مرگ تا ابتدای سال ۲۰۲۱ و اختلالات اساسی در جوامع جهانی شده است، نشان‌دهندهٔ خطر شدید عفونت‌های نوظهور در جمعیت‌های فاقد ایمنی قبلی می‌باشد.

آنالیز پاسخ‌های ایمنی یک آزمون بالینی ارزشمند برای عفونت‌ها می‌باشد. اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های سرمی اختصاصی برای میکروب‌های خاص، مفیدترین آزمایش می‌باشد. این روش برای تشخیص عفونت‌هایی که در آنها میکروب قابل کشت نبوده، توسط آزمون‌های مولکولی در خون قابل تشخیص نمی‌باشد یا در بافت‌هایی حضور دارد که به آسانی در دسترس نیست، کمک کننده می‌باشد. حضور آنتی‌بادی‌های ایمونوگلبولین M (IgM) شاخص عفونت اخیر است، در حالی که حضور IgG به تنهایی عفونت قبلی را نشان می‌دهد، که نشان‌دهندهٔ ترتیب تولید ایزوتایپ آنتی‌بادی (IgM و به دنبال آن IgG) در پاسخ به هرگونه ایمونیزاسیون می‌باشد (فصل ۱۲ را ببینید). دیگر آزمایش‌ها شامل سنجش‌های پاسخ‌های سلول T می‌باشد، نظیر تست‌هایی برای واکنش‌های پوستی به آنتی‌ژن‌های میکروبی و رهاسازی سایتوکاین (برای مثال اینترفرون γ [IFN-γ]) پس از فعال‌سازی سلول‌های خون محیطی با آنتی‌ژن‌ها، که برای تشخیص عفونت با **Mycobacterium tuberculosis** استفاده می‌شود.

در این فصل، ویژگی‌های اصلی ایمنی در برابر پنج گروه اصلی از میکروارگانیسم‌های بیماریزا را، مدنظر قرار می‌دهیم: باکتری‌های برون سلولی، باکتری‌های درون سلولی، قارچ‌ها، ویروس‌ها، تک‌یاخته‌ها و انگل‌های پرسلولی (جدول ۱-۱۶؛ جدول ۴-۱۶ را نیز جلوتر در این فصل ببینید). این جداسازی زمینهٔ مفیدی برای بحث در مورد ایمنی فراهم می‌کند، زیرا پاسخ ایمنی غالب به هر کدام از این نوع عفونت‌ها متفاوت می‌باشد. ما از اصطلاحات باکتری‌های برون سلولی و درون سلولی استفاده می‌کنیم به منظور این که نشان دهیم ارگانیسم‌ها در کجا بقاء و تکثیر می‌یابند، حتی باکتری‌های خارج سلولی زمانی که به درون فاگوسیت‌ها بلعیده می‌شوند، داخل سلولی می‌شوند، اما آنها درون فاگوسیت‌ها زنده نمی‌مانند. بحث ما در مورد پاسخ‌های ایمنی در برابر این میکروب‌ها، واهمیت فیزیولوژیک اعمال اجرایی لنفوسیت‌ها را که در فصل‌های قبلی مطرح شده‌اند، نمایان می‌سازد.

ایمنی در برابر باکتری‌های برون سلولی

باکتری‌های برون سلولی از توانایی تکثیر در خارج از سلول‌های بدن میزبان نظیر گردش خون، بافت‌های همبند و انواع فضاهای بافتی نظیر لومن مجاری هوایی و گوارشی برخوردار هستند. بسیاری از گونه‌های مختلف باکتری‌های برون سلولی، بیماریزا هستند و با دو مکانیسم اصلی بیماری ایجاد می‌کنند. نخست آنکه این باکتری‌ها با ایجاد التهاب در ناحیهٔ عفونت، آسیب بافتی ایجاد می‌کنند. دوم آنکه، باکتری‌ها سم (توکسین) تولید می‌کنند که اثرات پاتولوژیک متنوعی دارند. توکسین‌ها شامل اندوتوکسین که کمپلکس لیپوپلی‌ساکارید (LPS) در دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی است و اگزوتوکسین‌ها که توسط بسیاری از باکتری‌ها ترشح می‌گردند، می‌باشند. اندوتوکسین ماکروفاژها و دیگر سلول‌ها را فعال می‌کند و موجب تحریک تولید سایتوکاین‌ها می‌گردد، این سایتوکاین‌ها دفاع میزبان را میانجی می‌کنند و همچنین می‌توانند ایجاد بیماری کنند. بسیاری از اگزوتوکسین‌ها، سایتوتوکسیک هستند و سلول‌های میزبان را می‌کشند و سایرین از طریق مکانیسم‌های مختلف ایجاد بیماری می‌کنند. برای مثال توکسین دیفتری، سنتز پروتئین را در سلول‌های آلوده متوقف می‌کند، توکسین وبا (cholera) در انتقال یون و آب مداخله می‌کند، توکسین کزاز انتقال عصبی - عضلانی را مهار می‌کند و توکسین آنتراکس (anthrax) چندین مسیر انتقال سیگنال بیوشیمیایی مهم را در سلول‌های آلوده مختل می‌کند.

جدول ۱-۱۶. نمونه‌هایی از میکروب‌های پاتوژن[a]

میکروب	مثال‌هایی از بیماری‌های انسانی	مکانیسم‌های آسیب‌زایی
باکتری‌های برون سلولی		
استافیلوکوک اورئوس	عفونت‌های پوستی و بافت نرم، آبسه ریوی سیستمیک: سندرم شوک توکسیک، مسمومیت غذایی	عفونت‌های پوستی: التهاب حاد ناشی از سموم؛ مرگ سلولی در اثر سم‌های تولیدکننده منفذ سیستمیک : تولید سایتوکاین‌هایی که موجب نکروز جلدی، شوک و اسهال می‌گردند توسط لنفوسیت‌های T در اثر تحریک با توکسین (سوپرآنتی‌ژن)
استرپتوکوک پیوژن (گروه A)	فارنژیت عفونت‌های پوستی: زردزخم، باد سرخ، سلولیت سیستمیک: مخملک	التهاب حاد در اثر سموم مختلف (به طور مثال استرپتولیزین O غشاهای سلولی را آسیب می‌زند)
استرپتوکوک پنومونی (پنوموکوک)	پنومونی، مننژیت	التهاب حاد در اثر اجزاء دیواره سلولی؛ پنومولیزین مشابه استرپتولیزین O می‌باشد
اشریشیا کلی	عفونت مجاری ادراری، گاستروآنتریت، شوک سپتیک	سموم بر روی اپی‌تلیال روده اثر می‌نماید و ترشح کلر و آب را افزایش می‌دهد، آندوتوکسین (LPS) ترشح سایتوکاین‌ها از ماکروفاژها را تحریک می‌کند
ویبریوکلرا	اسهال (وبا)	سم وبا زیرواحد پروتئین G را ADP ریبوزیله می‌کند تا cAMP در سلول‌های اپی‌تلیال روده افزایش یابد که منجر به ترشح یون‌های کلر و از دست دادن آب زیاد می‌شود
کلستریدیوم تتانی	کزاز	سم کزاز با اتصال به صفحه انتهایی اعصاب حرکتی در محل اتصال عصب ـ عضله موجب انقباض غیرقابل برگشت عضله می‌شود
کورینه‌باکتریوم دیفتریه	دیفتری	سم دیفتری فاکتور طویل‌سازی ۲ (EF-2) را ADP ریبوزیله کرده و سنتز پروتئین را مهار می‌نماید
باکتری‌های درون‌سلولی اختیاری		
مایکوباکتریوم توبرکولوزیس	سل	فعال‌شدن ماکروفاژ به التهاب گرانولوماتوز و تخریب بافتی می‌انجامد
سالمونلا تیفی	حصبه	انتروکولیت
نایسریا مننژیتیدیس (منگوکوک)	مننژیت	التهاب حاد و بیماری سیستمیک در اثر توکسین قوی
لیستریا مونوسایتوژنز	لیستریوزیس	لیستریولیزین، غشا سلولی را تخریب می‌نماید
لژیونلا پنوموفیلا	بیماری لژیونرها	سایتوتوکسین سلول را تخریب می‌نماید و موجب آسیب به بافت ریه و التهاب می‌شود
باکتری‌های درون سلولی اجباری		
مایکوباکتریوم لپره	جذام	ضایعات گرانولوماتوز یا مخربی که با درجات متفاوتی از پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول همراه هستند.
کلامیدیا	عفونت‌های چشمی و ادراری تناسلی	التهاب حاد
ریکتزیا	تیفوس، سایر بیماری‌ها	اختلال عملکرد و عفونت اندوتلیال

جدول ۱-۱۶. نمونه‌هائی از میکروب‌های پاتوژن (ادامه)

میکروب	مثال‌هایی از بیماری‌های انسانی	مکانیسم‌های آسیب‌زایی
قارچ‌های خارج سلولی		
کاندیدا آلبیکانس	کاندیدیازیس	التهاب حاد؛ به پروتئین‌های کمپلمان متصل می‌شود
آسپرژیلوس فومیگاتوس	آسپرژیلوزیس	تهاجم و ترومبوز عروق خونی که منجر به نکروز ایسکمیک و آسیب سلولی می‌شود
قارچ‌های داخل سلولی		
هیستوپلاسما کپسولاتوم	هیستوپلاسموزیس	عفونت ریه موجب التهاب گرانولوماتوز می‌شود.
پنوموسیستیس جیروسی	پنومونی	اختلال در پاکسازی ماکروفاژ در شرایط مختل ایمنی سلول T منجر به التهاب آلوئولی می‌شود.
کریپتوکوکوس نئوفرمنس	کریپتوکوکوزیس	فاکتورهای بیماری‌زای مختلف
ویروس‌ها		
پولیو	پولیومیلیت	سنتز پروتئین در سلول میزبان را مهار می‌نماید (به نورون‌های حرکتی در شاخ قدامی نخاع تمایل دارد)
آنفلوانزا	پنومونی	سنتز پروتئین در سلول میزبان را مهار می‌نماید (به سلول‌های اپی‌تلیال مژه‌دار تمایل دارد)
هاری	آنسفالیت	سنتز پروتئین در سلول میزبان را مهار می‌نماید (به اعصاب محیطی تمایل دارد)
هرپس سیمپلکس	عفونت‌های هرپس متنوع (جلدی، سیستمیک)	سنتز پروتئین در سلول میزبان را مهار می‌نماید؛ اختلال عملکردی در سلول‌های ایمنی
هپاتیت (A، B و C)	هپاتیت ویروسی	پاسخ CTL میزبان به هپاتوسیت‌های آلوده
ویروس اپشتین ـ بار	مونونوکلئوز عفونی؛ تکثیر لنفوسیت‌های B، لنفوم	عفونت حاد: لیز سلولی (به لنفوسیت B تمایل دارد) عفونت نهفته: تحریک تکثیر لنفوسیت B
HIV	AIDS	متعدد: کشتن لنفوسیت‌های $CD4^+$ T؛ اختلال عملکردی در سلول‌های ایمنی (به فصل ۲۰ مراجعه کنید)

a. مثال‌هایی از میکروب‌های بیماریزا از گروه‌های مختلف همراه با خلاصه‌ای از مکانیسم‌های شناخته شده یا فرضی از آسیب بافتی و بیماری‌ها فهرست شده‌اند. باکتری‌های درون سلولی اختیاری می‌توانند درون یا بیرون سلول‌ها زندگی کنند، در حالی که ارگانیسم‌های درون سلولی اجباری فقط درون سلول‌ها می‌توانند زنده مانده و تکثیر کنند. نمونه‌های انگلی در جدول ۴-۱۶ آورده شده‌اند.

ADP، آدنوزین دی‌فسفات؛ AIDS، سندرم نقص ایمنی اکتسابی؛ cAMP، آدنوزین مونوفسفات حلقوی؛ CTL، لنفوسیت T سایتوتوکسیک؛ HIV، ویروس نقص ایمنی انسان؛ LPS، لیپوپلی‌ساکارید.

ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های برون سلولی

مهمترین مکانیسم‌های ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های برون سلولی، فاگوسیتوز، فعال‌شدن کمپلمان، و پاسخ التهابی می‌باشند.

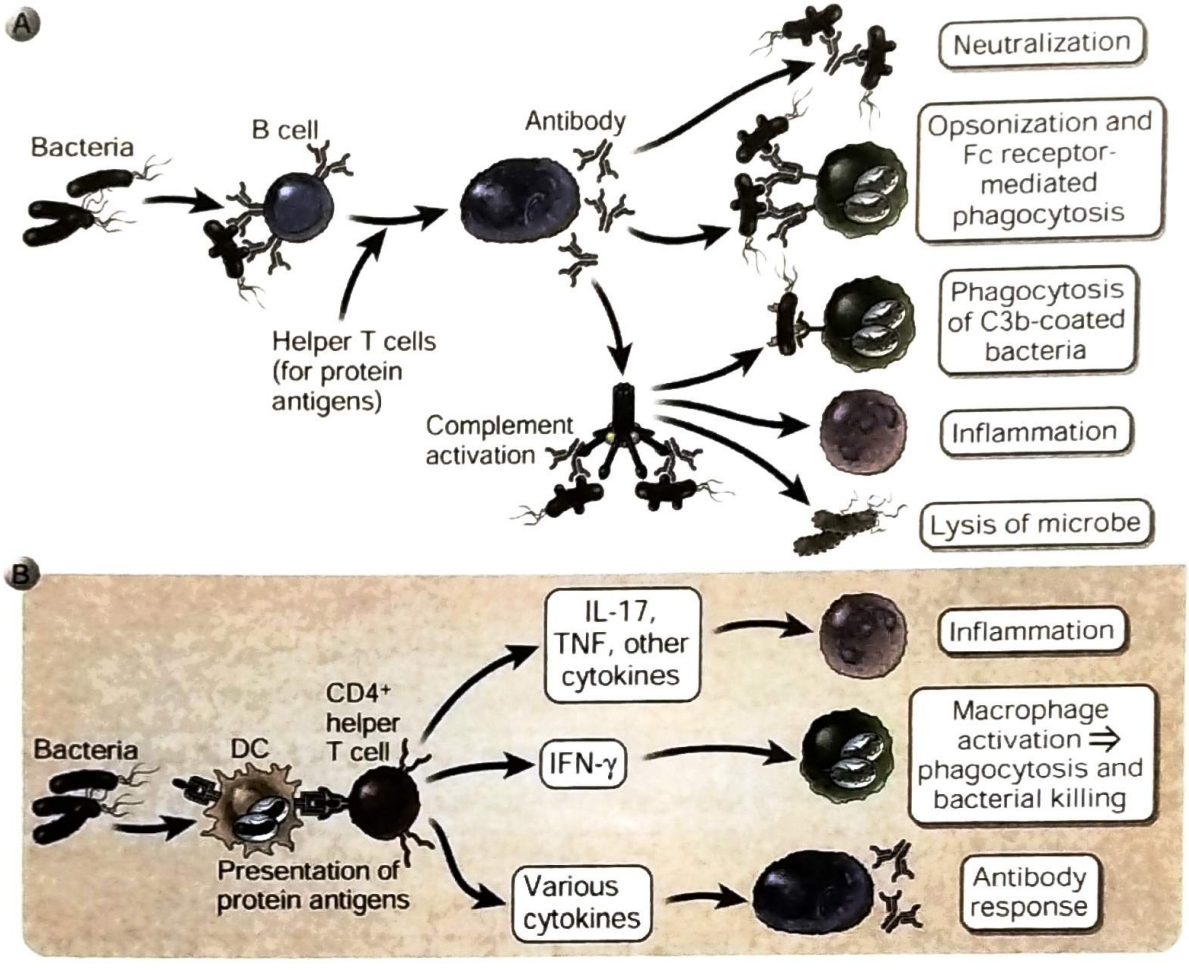
- ***فعال‌شدن فاگوسیت‌ها و التهاب.*** باکتری‌های برون‌سلولی به طور مؤثری توسط فاگوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) کشته می‌شوند، زیرا این میکروب‌ها برای زنده‌ماندن درون این سلول‌ها سازگار نشده‌اند. بنابراین فراخوانی فاگوسیت‌ها به محل عفونت

و فعال‌سازی آنها، که بخشی از پاسخ التهابی است، مکانیسم دفاعی اصلی علیه این میکروب‌ها می‌باشد. فاگوسیت‌ها در پاسخ به محصولات باکتریایی که مستقیماً روی فاگوسیت‌ها اثر می‌گذارند و همچنین ترشح سایتوکاین‌های مؤثر بر روی سلول‌ها را القا می‌کنند، فراخوانی شده و فعال می‌گردند. سلول‌های دندریتیک (DCs) و ماکروفاژهای مقیم بافتی که توسط میکروب‌ها فعال شده‌اند، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که موجب افزایش ارتشاح لکوسیت‌ها به درون محل‌های عفونت می‌شوند. نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت موجود در جریان خون که فراخوانی شده‌اند و همچنین ماکروفاژهای مقیم بافتی از طریق پذیرنده‌های سطحی شامل پذیرنده‌های مانوز و پذیرنده‌های رفتگر (scavenger) باکتری‌های برون سلولی را شناسایی می‌کنند و پذیرنده‌های کمپلمان و پذیرنده‌های Fc را به کار می‌برند تا باکتری‌هایی که به طور مناسب، با کمپلمان و آنتی‌بادی اپسونیزه شده‌اند را شناسایی کنند. محصولات میکروبی، پذیرنده‌های شبه Toll (TLR) و دیگر پذیرنده‌های شناسایی الگو را در فاگوسیت‌ها و سایر سلول‌ها فعال می‌کنند. برخی از این پذیرنده‌ها عمدتاً فاگوسیتوز میکروب‌ها را افزایش می‌دهند (برای مثال، پذیرنده‌های مانوز، پذیرنده‌های رفتگر)؛ برخی دیگر محرک فعالیت میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها هستند (عمدتاً TLR ها) و برخی دیگر هم فاگوسیتوز و هم فعال‌شدن فاگوسیت‌ها را تقویت می‌کنند (پذیرنده‌های Fc و کمپلمان) (فصل ۴ را ببینید). فاگوسیت‌های فعال شده میکروب‌ها را می‌بلعند و غالباً آنها را در فاگولیزوزوم‌ها تخریب می‌کنند.

- ***فعال شدن کمپلمان.*** باکتری‌ها، سطحی را برای فعال‌شدن کمپلمان از طریق مسیر فرعی فراهم می‌کنند (فصل ۴ و ۱۳ را ببینید). باکتری‌ها در سطح خود یا مانوز را بروز می‌دهند که به لکتین اتصالی مانوز متصل می‌شود، یا ترکیبات N- استیل را بروز می‌دهند که به فیکولین‌ها متصل می‌شوند، هر دوی اینها کمپلمان را از مسیر لکتین فعال سازند (فصل ۴ را ببینید). یکی از نتایج فعال‌شدن کمپلمان، اپسونیزاسیون و تقویت فاگوسیتوز باکتری‌ها می‌باشد. بعلاوه، کمپلکس حمله به غشا (MAC)، که از طریق فعال شدن کمپلمان ایجاد می‌شود، باکتری‌ها به ویژه گونه‌های ***نایسریا*** را که به دلیل دیواره سلولی نازک حساس به لیز هستند، تخریب می‌کند و فرآورده‌های فرعی حاصل از کمپلمان با فراخوانی و فعال‌کردن لکوسیت‌ها پاسخ‌های التهابی را تحریک می‌کنند.
- سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILCs)، سلول‌های Tγδ و سلول‌های NKT همگی در عفونت‌ها، بیشتر در مدل‌های تجربی، توصیف شده‌اند، اما نقش آنها در دفاع میزبان، خصوصاً در انسان مشخص نشده است.

ایمنی آداپتیو در برابر باکتریهای برون‌سلولی

ایمنی هومورال اساسی‌ترین پاسخ ایمنی حفاظتی علیه باکتریهای برون‌سلولی است و باعث توقف عفونت، حذف میکروبها و خنثی‌سازی سموم آنها می‌شود (شکل ۲A-۱۶). پاسخهای آنتی‌بادی در برابر باکتریهای برون‌سلولی، بر علیه آنتی‌ژنهای دیوارهٔ سلولی و سموم وارد عمل می‌شوند که ممکن است ماهیت پلی‌ساکاریدی یا پروتئینی داشته باشند. پلی‌ساکاریدها آنتی‌ژن‌های مستقل از T هستند که پاسخ‌های آنتی‌بادی ایجاد می‌کنند اما سلول‌های T را فعال نمی‌کنند. بنابراین، ایمنی هومورال، مکانیسم اصلی دفاع در برابر باکتری‌های کپسول دار غنی از پلی‌ساکارید می‌باشد. برای این میکروب‌ها، شامل استرپتوکوک پنومونی، گونه‌های نایسریا و سایرین، طحال نقش اصلی را هم در تولید آنتی‌بادی‌ها و هم در پاکسازی فاگوسیتیک باکتری‌های اپسونیزه شده دارد. افرادی که طحالشان به دلیل تروما یا سایر دلایل با جراحی برداشته شده است یا در اثر اختلالات هماتولوژیک آسیب دیده است، در معرض خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلاء به عفونت‌های شدید با این باکتری‌های کپسول‌دار می‌باشند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی که درون اغلب باکتری‌ها حضور دارند و یا توسط آنها ترشح می‌شوند، آنتی‌بادی‌های قوی‌تر با ایزوتیپ سوئیچ شده و افینیتی بالا و نیز ایمنی سلولی قوی‌تر ایجاد می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها از مکانیسم‌های اجرایی زیر برای مقابله با عفونت‌ها استفاده می‌کنند: خنثی‌سازی، اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز، فعال‌سازی کمپلمان از مسیر کلاسیک (فصل ۱۳ را ببینید). خنثی‌سازی توسط ایزوتایپ‌های IgG، IgM و IgA با میل پیوندی بالا انجام می‌شود که ایزوتیپ‌های IgA بیشتر



شکل ۲-۱۶. پاسخهای ایمنی آداپتیو در برابر میکروب‌های برون‌سلولی. پاسخهای ایمنی آداپتیو در برابر میکروب‌های برون‌سلولی نظیر باکتری‌ها و سموم آنها شامل تولید آنتی‌بادی **(A)** و فعال‌سازی سلولهای T یاریگر $CD4^+$ که از طریق سایتوکاین‌های ترشحی **(B)** و لیگاند CD40 (نشان داده نشده است) عمل می‌کنند، می‌باشند. آنتی‌بادیها با مکانیسم‌های متعددی سبب خنثی‌سازی و نابودی میکروب‌ها و سموم می‌شوند. سلولهای T یاریگر سایتوکاینهایی تولید می‌کنند که باعث تحریک التهاب، فعال‌شدن ماکروفاژها و پاسخهای سلول B می‌شوند.

DC, Dendritic cell; IFN-γ, interferon-gamma; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

در لومن اندام‌های مخاطی نقش دارد، اپسونیزاسیون توسط IgG1 و IgG3 از زیرکلاس‌های IgG و فعال‌سازی کمپلمان توسط IgM و IgG1 و IgG3 انجام می‌گیرند.

آنتی‌ژن‌های پروتئینی باکتری‌های برون سلولی، سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ را نیز فعال می‌کنند تا سایتوکاین‌هایی تولید کنند و مولکول‌های سطح سلولی بارز کنند که التهاب موضعی را برمی‌انگیزند، فعالیت‌های فاگوسیتوز و میکروب‌کشی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را تقویت می‌کنند و تولید آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند (شکل ۲B-۱۶). پاسخ‌های Th17 القاء شده با این میکروب‌ها باعث تجمع نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها شده و التهاب موضعی در محل عفونت باکتریایی ایجاد می‌کند. بیماران با نقایص ژنتیکی در تکامل Th17 و آنهایی که اتوآنتی‌بادی‌های خنثی کنندهٔ اختصاصی برای IL-17 تولید می‌کنند، افزایش استعداد به عفونت‌های باکتریایی و قارچی برون سلولی دارند و به آبسه‌های متعدد پوستی دچار می‌شوند.

اثرات آسیب‌رسان پاسخ‌های ایمنی در برابر باکتری‌های برون‌سلولی

التهاب و سپسیس عوارض زیانبخش اصلی پاسخ‌های دفاعی میزبان در برابر باکتری‌های برون سلولی هستند.

واکنش‌های مشابهی که نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، جهت ریشه‌کن کردن عفونت‌ها به کار می‌برند، همچنین می‌تواند با تولید موضعی واسطه‌های فعال اکسیژن (ROS) و آنزیم‌های لیزوزومی، به بافت‌ها آسیب برساند. این واکنش‌های التهابی، معمولاً خودمحدود شونده بوده و کنترل می‌شوند. به علاوه، سایتوکاین‌های تولید شده توسط لکوسیت‌ها در پاسخ به محصولات باکتریایی باعث تحریک تولید پروتئین‌های فاز حاد و تظاهرات سیستمیک عفونت می‌شوند (فصل ۴ را ببینید). **سپسیس** یک پیامد پاتولوژیک در عفونت شدید موضعی یا منتشر با تعدادی از باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت و نیز برخی قارچ‌ها می‌باشد. سپسیس از لحاظ کلینیکی معمولاً به صورت ناهنجاری‌هایی در خون‌رسانی بافتی، انعقاد، متابولیسم و عملکرد اعضای بدن تظاهر پیدا می‌کند. شوک سپتیک شدیدترین حالت و غالباً فرم کشندهٔ سپسیس می‌باشد که با کلاپس عروقی (شوک) و انعقاد داخل عروقی منتشر مشخص می‌شود. فاز ابتدایی سپسیس باکتریایی، به وسیله سایتوکاین‌هایی ایجاد می‌شود که توسط ماکروفاژهای فعال شده با اجزای دیوارهٔ سلولی باکتریایی به ویژه LPS و پپتیدوگلیکان تولید شده‌اند. TNF، IL-6 و IL-1 میانجی‌های اصلی سپسیس می‌باشند، اما IFNγ و IL-12 نیز می‌توانند در این فرایند دخالت کنند (فصل ۴ را ببینید). بعضی مواقع به این آزادشدن زودرس مقادیر زیاد سایتوکاین‌ها، طوفان سایتوکاینی (cytokine storm) گفته می‌شود. شواهدی وجود دارد که در سپسیس القاء شده با LPS، فعال‌سازی یک مسیر اینفلامازوم غیرمتعارف منجر به مرگ سلولی و آزادسازی واسطه‌های التهابی (روندی که پیروپتوز [pyroptosis] نامیده می‌شود) می‌گردد، و این روند برای پیشرفت بیماری ضروری است.

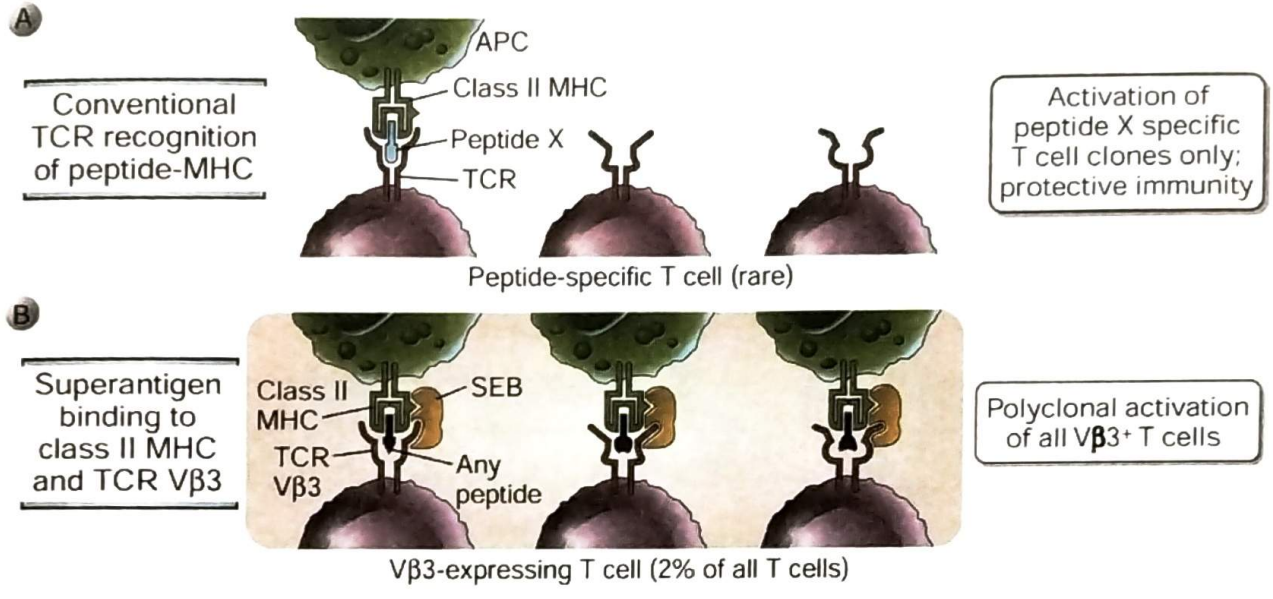
برخی از سموم باکتریایی می‌توانند همهٔ سلول‌های T که اعضای خانواده خاصی از ژن‌های Vβ پذیرندهٔ سلول T (TCR) را بروز می‌دهند، تحریک کنند. چنین سمومی را **سوپرآنتی‌ژن** (superantigens) می‌نامند، زیرا مشابه آنتی‌ژن‌های معمولی که سلول‌های T شناسایی می‌کنند، آنها نیز به TCRها و به مولکول‌های مجموعهٔ سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس II متصل می‌شوند (اگرچه به شیار اتصال به پپتید متصل نمی‌شوند)، اما آنها در مقایسه با آنتی‌ژن‌های معمولی تعداد بیشتری از کلون‌های سلول‌های T را فعال می‌کنند (شکل ۳-۱۶). اهمیت این آنتی‌ژن‌ها در توانایی آنها برای فعال‌سازی بسیاری از سلول‌های T است که به تولید مقادیر زیادی سایتوکاین می‌انجامد و می‌تواند یک سندرم پاسخ التهابی سیستمیک شبیه‌سپسیس ایجاد کند.

یکی از عوارض دیررس پاسخ ایمنی هومورال بر علیه عفونت‌های باکتریایی تولید آنتی‌بادی‌های ایجادکنندهٔ بیماری است. شناخته‌شده‌ترین نمونه‌های آنها، دو عارضهٔ نادر ناشی از عفونت‌های استرپتوکوکی گلو یا پوست هستند که هفته‌ها یا حتی ماه‌ها پس از کنترل عفونت بروز می‌کنند. تب روماتیسمی (Rheumatic fever) به دنبال عفونت گلو توسط گروه A استرپتوکوک‌های β ـ همولیتیک ایجاد می‌شود. عفونت منجر به تولید آنتی‌بادی و فعال‌شدن سلول‌های T اختصاصی برای پروتئین‌های دیوارهٔ سلولی باکتری می‌گردد. بعضی از این آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T با پروتئین‌های عضلهٔ قلب واکنش متقاطع می‌دهند و التهابی ایجاد می‌کنند که عضلهٔ قلب (myocarditis) و دریچه‌های قلب (endocarditis) را تحت تأثیر قرار می‌دهد. گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوکی (poststreptococcal glomerulonephritis) عارضه عفونت پوست یا گلو با سویه‌های نفریتوژنیک گروه A استرپتوکوک‌های β-همولیتیک می‌باشد. آنتی‌بادی‌های تولیدشده بر علیه این باکتری‌ها با آنتی‌ژن باکتریایی کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهند که ممکن است در گلومرول‌های کلیوی رسوب کرده و باعث نفریت شوند.

گریز باکتری‌های برون سلولی از ایمنی

بیماریزایی باکتری‌های برون سلولی به تعدادی از مکانیسم‌هایی بستگی دارد که میکروب‌ها را قادر می‌سازد در برابر ایمنی ذاتی مقاوم شوند (جدول ۲-۱۶). باکتری‌هایی که کپسول غنی از پلی‌ساکارید دارند، در برابر فاگوسیتوز مقاومت می‌کنند و بنابراین در مقایسه با گونه‌های مشابهی که فاقد کپسول هستند، بیماری‌زاتر می‌باشند. کپسول بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دارای چندین واحد اسید سیالیک هستند که فعال شدن مسیر فرعی کمپلمان را مهار می‌کنند.

یک مکانیسم که باکتری‌ها برای فرار از ایمنی



شکل ۳-۱۶. فعال‌شدن پلی‌کلونال سلول‌های T به وسیله سوپرآنتی‌ژن‌های باکتریایی. A. آنتی‌ژن‌های میکروبی معمول سلول T، از یک پپتید متصل به شیار اتصال پپتید مولکول کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) تشکیل شده‌اند، توسط بخش کوچکی از سلول‌های T در هر فرد شناسایی می‌شوند و تنها این سلول‌های T به سلول‌های T مجری حفاظت کننده علیه میکروب‌ها تبدیل می‌شوند. **B.** در مقابل، یک سوپر آنتی‌ژن در یک رفتار غیر اختصاصی آلل، به مولکول MHC کلاس II در خارج از شیار اتصال به پپتید متصل شده و همزمان به ناحیه متغیر بسیاری از زنجیره‌های β پذیرندهٔ سلول T (TCR) مختلف نیز، بدون در نظر گرفتن اختصاصیت TCR برای پپتید، متصل می‌شود. سوپرآنتی‌ژن‌های مختلف به TCRهای متعلق به خانواده‌های $V\beta$ مختلف متصل می‌شوند. از آنجایی که تعداد زیادی از سلول‌های T یک زنجیرهٔ TCRβ از یک خانواده خاص $V\beta$ را بارز می‌کنند، سوپر آنتی‌ژن‌ها می‌توانند شمار زیادی از سلول‌های T را فعال کنند. در مثال نشان داده شده، سوپرآنتی‌ژن انتروتوکسین B استافیلوکوک (SEB) به آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA)-DR و نواحی V از TCRهای متعلق به خانوادهٔ $V\beta 3$ متصل می‌شود. سوپرآنتی‌ژن‌های دیگر ممکن است به مولکول‌های MHC کلاس II مختلف و به TCRهایی از خانواده‌های $V\beta$ مختلف متصل شوند. APC: سلول عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن.

هومورال اعمال می‌کنند، تغییر آنتی‌ژن‌های سطحی می‌باشد (شکل ۴-۱۶). برخی از آنتی‌ژن‌های سطحی باکتری‌ها نظیر گونوکوک و *اشریشیا کلی* در **پیلی** (pili) قرار دارد که این ساختارها مسئول چسبیدن باکتری‌ها به سلول‌های میزبان هستند. آنتی‌ژن اصلی پیلی، پروتئینی به نام پیلین (pilin) می‌باشد. ژن‌های پیلین درگونوکوک، دچار تغییر و تبدیلات ژنی (gene conversions) گسترده‌ای می‌شوند، از این رو اخلاف یک ارگانیسم می‌توانند حدود 10^6 نوع مولکول پیلین تولید کنند که از لحاظ آنتی‌ژنی با هم تفاوت دارند. این توانایی در تغییردادن آنتی‌ژن‌ها به باکتری‌ها کمک می‌کند تا از حملهٔ آنتی‌بادی‌های اختصاصی پیلین فرار کنند، اگرچه اهمیت اساسی این پدیده برای باکتری‌ها می‌تواند در انتخاب پیلی باشد که قدرت چسبندگی بیشتری به سلولهای میزبان دارد تا به این ترتیب باکتری‌ها به توان بیماریزایی بیشتری دست پیدا کنند. تغییر در تولید گلیکوزیدازها باعث تغییرات شیمیایی در الیگوساکاریدهای سطحی می‌گردد و به باکتری‌ها این توانایی را می‌دهد تا از گزند پاسخ‌های ایمنی هومورال بر علیه این آنتی‌ژن‌ها فرار کنند. همچنین باکتری‌ها آنتی‌ژن‌های سطحی را در وزیکول‌های غشایی آزاد می‌کنند که ممکن است آنتی‌بادی‌ها را از خود میکروب‌ها دور و منحرف کند.

ایمنی در برابر باکتری‌های درون سلولی

باکتری‌های درون سلولی، باکتری‌هایی هستند که توسط ماکروفاژها بلعیده می‌شوند اما قادرند در این سلول‌ها زنده بمانند و حتی تکثیر کنند. از آنجایی که این میکروب‌ها می‌توانند مکانی را برای زندگی خود برگزینند که دور از دسترس آنتی‌بادی‌های گردش خون باشد، نابودسازی آنها

جدول ۲-۱۶. مکانیسم‌های گریز ایمنی در باکتری‌ها

مکانیسم‌های فرار از ایمنی	مثال‌ها
باکتری‌های برون سلولی	
تنوع آنتی‌ژنی	نایسریا گونوره‌آ، اشریشیا کلی، سالمونلا تیفی موریوم
ممانعت از فعال‌شدن کمپلمان	بسیاری از باکتری‌ها
مقاومت در برابر بیگانه‌خواری	پنوموکوک، نایسریا منتژیتیدیس
پاکسازی واسطه‌های فعال اکسیژن	باکتری‌های کاتالاز مثبت (شامل استافیلوکوک‌ها و بسیاری دیگر)
باکتری‌های درون سلولی	
ممانعت از تشکیل فاگولیزوزوم	مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، لژیونلا پنوموفیلا
غیرفعال‌کردن واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن	مایکوباکتریوم لپره (فنولیک گلیکولیپید)
گسستن غشای فاگوزوم‌ها و فرار به داخل سیتوپلاسم	لیستریا مونوسایتوژنز (پروتئین همولایزین)

نیازمند مکانیسم‌های ایمنی سلولی است (شکل ۵-۱۶). همان طوری که در قسمت‌های بعدی همین فصل بحث خواهیم کرد، در بسیاری از عفونت‌های باکتری‌های درون سلولی، پاسخ میزبان سبب آسیب بافتی نیز می‌گردد. اغلب باکتری‌ها سلول‌های غیرفاگوسیتی را آلوده نمی‌کنند؛ در حالی که ویروس‌ها این کار را انجام می‌دهند. بنابراین، مکانیسم اولیهٔ دفاع میزبان در مقابل چنین باکتری‌هایی، فعال‌کردن فاگوسیت‌ها در جهت تخریب میکروب‌های بلعیده شده می‌باشد. برخی از باکتری‌ها، سلول‌های غیرفاگوسیتی را آلوده می‌کنند، از جمله گونه‌های ریکتزیا (Rickettsia) که سلول‌های اندوتلیال را آلوده می‌کنند و گونه‌های کلامیدیا (Chlamydia) که سلول‌های اپی‌تلیال را آلوده می‌کنند. مکانیسم دفاعی علیه این باکتری‌ها، کشتن سلول‌های آلوده توسط لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) می‌باشد.

ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های درون سلولی

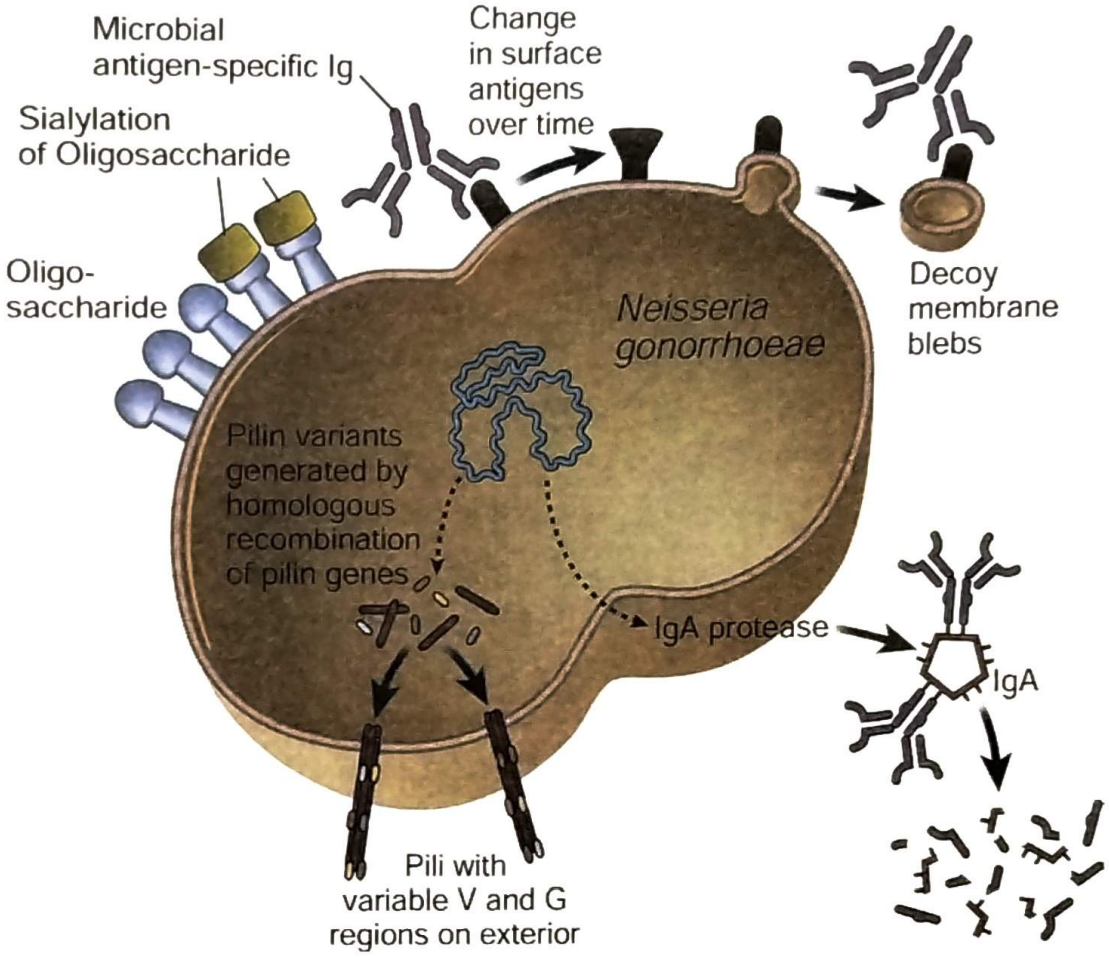
پاسخ ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های درون سلولی به طور عمده توسط فاگوسیت‌ها و سلول‌های NK ایجاد می‌شود. فاگوسیت‌ها، یعنی ابتدا نوتروفیل‌ها و بعد ماکروفاژها، میکروب‌ها را بلعیده و سعی می‌کنند آنها را نابود سازند، ولی باکتری‌های درون سلولی بیماریزا در برابر تخریب در داخل فاگوسیت‌ها مقاوم هستند. محصولات این باکتری‌ها توسط TLR ها و پروتئین‌های سیتوپلاسمی خانواده پذیرنده شبه NOD (NLR) شناسایی شده و منجر به فعال‌شدن فاگوسیت‌ها می‌شود (فصل ۴ را ببینید). در سیتوزول DNA باکتریایی و دی‌نوکلئوتیدهای حلقوی تولید شده توسط باکتری‌ها، پاسخ‌های اینترفرونی نوع ۱ را از طریق مسیر STING تحریک می‌کند.

باکتری‌های درون سلولی سلول‌های NK را یا با القای بروز لیگاندهای فعال‌کننده سلول‌های NK بر سطح سلول‌های آلوده و یا از طریق تحریک ماکروفاژ و DC به تولید IL-12 و IL-15 فعال می‌کنند که هر دوی این سایتوکاین‌ها فعال‌کننده سلول‌های NK هستند. سلول‌های NK، IFN-γ تولید می‌کنند که به نوبهٔ خود ماکروفاژها را فعال می‌کند و نابودسازی باکتری‌های فاگوسیت‌شده را افزایش می‌دهد. بنابراین، سلول‌های NK پیش از ایجاد ایمنی آداپتیو، سد دفاعی اولیه‌ای را در برابر این میکروب‌ها فراهم می‌کنند. در واقع موش‌های مبتلا به کمبود ایمنی مختلط شدید که فاقد سلول‌های T و B هستند، قادرند از طریق IFN-γ تولیدشده توسط سلول‌های NK، به طور موقت عفونت ایجادشده توسط باکتری درون سلولی ***لیستریا مونوسایتوژنز*** را کنترل کنند. هر چند ایمنی ذاتی معمولاً قادر به ریشه‌کنی این عفونت‌ها نمی‌باشد و نابودسازی آنها به ایمنی سلولی آداپتیو نیاز دارد.

توانایی ILCهای نوع ۱ در دفاع علیه باکتری‌های درون سلولی در مدل‌های موشی مشخص شده است. این ILCها IFN-γ و TNF ترشح می‌کنند که منجر به فعال‌سازی ماکروفاژها شده و به پاکسازی پاتوژن‌های داخل سلولی کمک می‌کنند.

ایمنی آداپتیو در برابر باکتری‌های درون سلولی

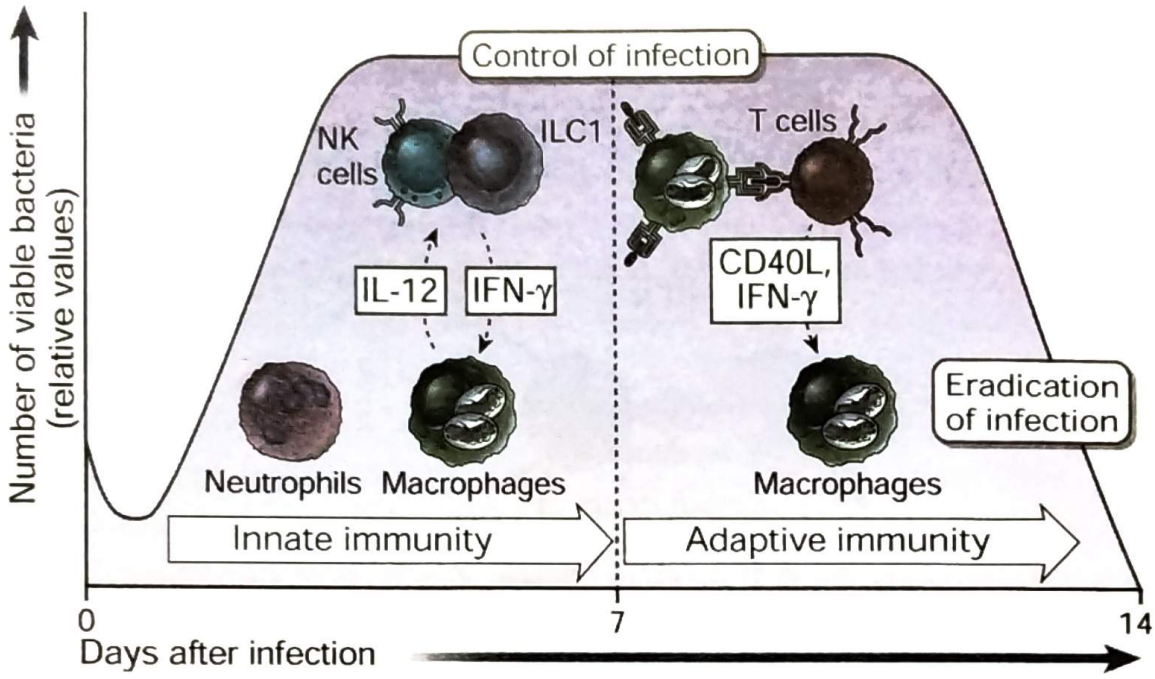
مهمترین پاسخ ایمنی حفاظتی در برابر باکتری‌های درون سلولی فراخوانی فاگوسیت‌ها با واسطه سلول‌های T و فعال‌شدن آنها (ایمنی با واسطهٔ سلول) می‌باشد. افرادی که در ایمنی سلولی نقص دارند نظیر بیماران مبتلا به AIDS (سندرم نقص ایمنی اکتسابی) نسبت به عفونت با



شکل ۴-۱۶. مکانیسم‌های گریز باکتری‌ها از ایمنی. مکانیسم‌های متعددی که یک گونه باکتریایی، یعنی نایسریا، برای گریز از ایمنی هومورال استفاده می‌کند در شکل نشان داده شده است. Ig، Immunoglobulin.

باکتری‌های درون سلولی (و همچنین قارچ‌های درون سلولی و ویروس‌ها) بسیار مستعد هستند. بسیاری از ویژگی‌های مهم ایمنی سلولی اولین بار در دهۀ ۱۹۵۰ براساس مطالعات انجام شده در رابطه با پاسخ‌های ایمنی در برابر باکتری درون سلولی ***لیستریا مونوسایتوژنز*** در موش‌ها تعیین شدند. این نوع ایمنی را می‌توان توسط لنفوسیت‌ها از حیوانات ایمونیزه شده یا آلوده به حیواناتی که ایمن‌نشده‌اند، منتقل کرد؛ اما از طریق سرم حیوان آلوده یا ایمونیزه قابل انتقال نیست (شکل ۳-۱۰ را ببینید).

همان طوری که در فصل ۱۰ و ۱۱ بحث شد، سلول‌های T دفاع در برابر عفونت‌ها را از طریق دو نوع واکنش فراهم می‌کنند: سلول‌های $CD4^+$ Th، فاگوسیت‌ها را از طریق عملکرد لیگاند CD40 و IFN-γ فعال می‌کنند که منجر به کشتن میکروب‌هایی می‌شوند که توسط فاگوسیت‌ها به درون فاگولیزوزوم‌ها بلعیده شده‌اند، و CTLهای $CD8^+$، سلول‌های آلوده را کشته و میکروب‌هایی را که از مکانیسم‌های کشته شدن توسط فاگوسیت‌ها فرار کرده‌اند، حذف می‌کنند. سلول‌های $CD4^+$ T تحت تأثیر IL-12 تولیدشده توسط ماکروفاژها و DCها، به سلول‌های مجری Th1 تمایز پیدا می‌کنند. این سلول‌های T لیگاند CD40 را بروز می‌دهند و IFN-γ ترشح می‌کنند و این دو محرک با فعال‌کردن ماکروفاژها آنها را وادار می‌کنند تا مواد میکروب‌کش مختلف نظیر اکسید نیتریک، آنزیم‌های لیزوزومی و ROS را تولید نمایند. این مواد غالباً درون فاگولیزوزوم‌ها تولید می‌شوند و بنابراین میکروب‌های بلعیده شده به درون وزیکول‌ها را هدف قرار می‌دهند. اهمیت IL-12 و IFN-γ در ایمنی علیه باکتری‌های درون سلولی در مدل‌های آزمایشگاهی و نقص ایمنی‌های مادرزادی



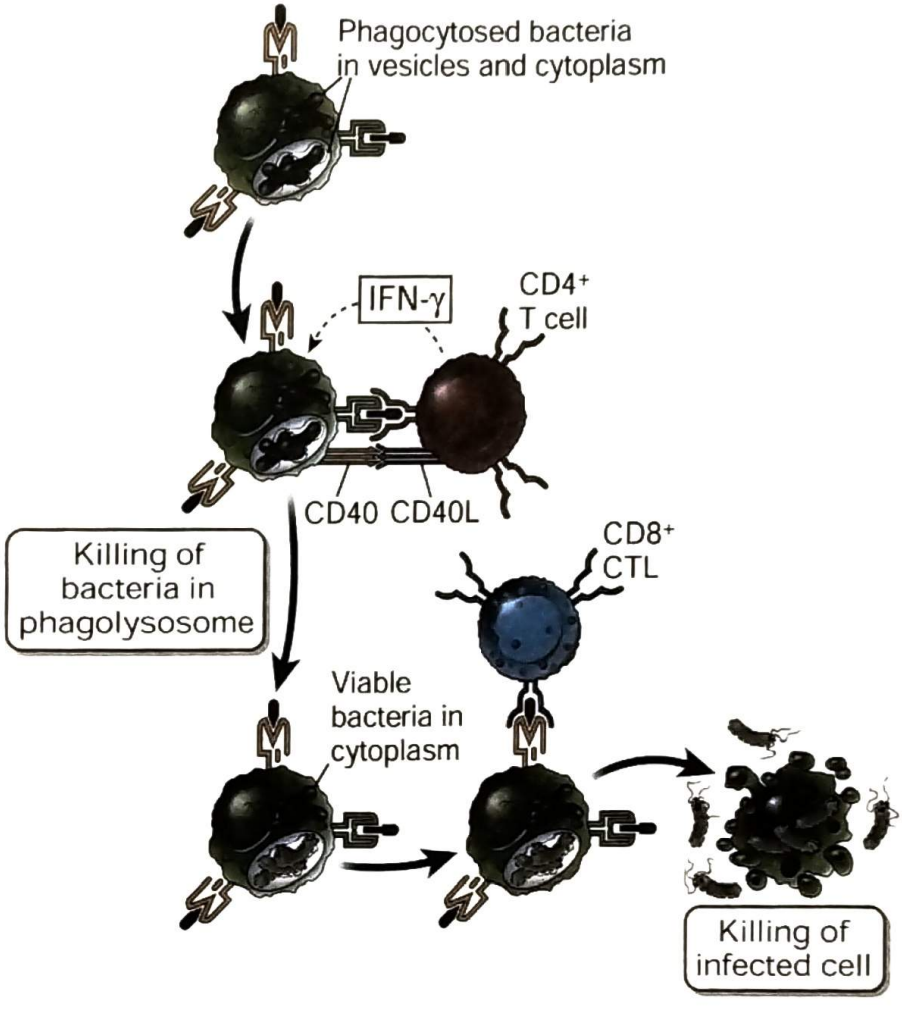
شکل ۵-۱۶. ایمنی ذاتی و آداپتیو در برابر باکتری‌های درون سلولی. پاسخ ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های درون سلولی توسط فاگوسیت‌ها و سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) به‌وجود می‌آید و سایتوکاین‌ها (اینترلوکین- ۱۲ [IL-12] و اینترفرون- γ [IFN-γ]) باعث برقراری واکنش‌هایی بین آنها می‌شوند. نمونهٔ بارز پاسخ ایمنی آداپتیو در برابر این میکروب‌ها ایمنی سلولی است که در جریان آن سلول‌های T، فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند تا میکروب‌ها را از بین ببرند. ایمنی ذاتی ممکن است رشد باکتری را کنترل کند ولی نابودسازی باکتری‌ها نیازمند ایمنی آداپتیو می‌باشد. این نتایج با مطالعهٔ عفونت لیستریا مونوسایتوژنز در موش‌ها به دست آمده‌اند، تعداد باکتری‌های زنده بر روی محور y، در واقع تعداد نسبی کلنی‌های باکتریایی هستند که از بافت‌های موش‌های آلوده رشد داده می‌شوند.

مشخص شده است. به عنوان مثال افرادی که دارای موتاسیون ارثی در پذیرنده‌های IL-12 یا IFN-γ هستند استعداد زیادی برای ابتلا به عفونت‌های با مایکوباکتریوم‌هایی که به طور طبیعی غیربیماری‌زا (avirulent) هستند، دارند (فصل ۲۱ را ببینید).

علاوه بر IFN-γ، سایتوکاین‌های متعددی نقش‌های مهمی در دفاع علیه باکتری‌های داخل سلولی، نظیر مایکوباکتریوم توبرکولوزیس (M. tuberculosis) بازی می‌کنند. TNF تولید شده توسط ماکروفاژهای فعال و دیگر سلول‌ها، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای را به منظور مقابله با مایکوباکتریوم‌ها فراخوانی و فعال می‌کند؛ به همین دلیل است که بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و دیگر بیماری‌های خودایمن که با آنتاگونیست‌های TNF درمان می‌شوند، به عفونت‌های مایکوباکتریایی حساس می‌گردند.

در برخی عفونت‌ها، باکتری‌ها از وزیکول‌ها فرار می‌کنند و وارد سیتوپلاسم سلول‌های آلوده می‌شوند. برای مثال، لیستریا (Listeria) پروتئینی تولید می‌کند که در غشای فاگوزومی سوراخ ایجاد می‌کند و باکتری‌ها را قادر می‌سازد که به درون سیتوزول فرار کرده و بنابراین از مکانیسم‌های میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها (که درون فاگولیزوزوم‌ها متمرکز شده‌اند) بگریزند. چنین عفونت‌هایی تنها از طریق کشته‌شدن سلول‌های آلوده توسط CTLهایی که پپتیدهای سیتوزولی عرضه شده با مولکول‌های MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند، ریشه‌کن می‌شوند. بنابراین، سلول‌های مجری ایمنی سلولی یعنی سلول‌های T $CD4^+$ که ماکروفاژها را فعال می‌کنند و CTLهای $CD8^+$ به طور هماهنگ در دفاع بر علیه باکتری‌های درون سلولی عمل می‌نمایند (شکل ۶-۱۶).

فعال‌شدن ماکروفاژها که در پاسخ به میکروب‌های درون سلولی اتفاق می‌افتد، توانایی ایجاد آسیب بافتی را



شکل ۶-۱۶. همکاری سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ در دفاع بر علیه میکروب‌های درون سلولی. باکتری‌های درون سلولی مانند لیستریا مونوسایتوژنز به وسیلهٔ ماکروفاژها فاگوسیتوز می‌شوند و ممکن است در فاگوزوم‌ها زنده بمانند و به درون سیتوپلاسم فرار کنند. سلول‌های T $CD4^+$ به آنتی‌ژن‌های پپتیدی مشتق از باکتری‌های درون‌وزیکولی که همراه با کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس II عرضه می‌شوند، پاسخ می‌دهند. این سلول‌های T، با تولید اینترفرون - γ (IFN-γ) و بیان لیگاند CD40، ماکروفاژها را فعال می‌نمایند تا میکروب‌های موجود در فاگوزوم‌ها را از بین ببرند. سلول‌های T $CD8^+$ به پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژنهای سیتوزولی همراه باکلاس MHC I پاسخ می‌دهند و سلول‌های آلوده را می‌کشند. CTL، سلول T سایتوتوکسیک.

نیز دارد. این پدیده می‌تواند نتیجه واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی باشد (فصل ۱۹ را ببینید). چون باکتری‌های درون سلولی به گونه‌ای تکامل یافته‌اند که در برابر کشته‌شدن در داخل فاگوسیت‌ها مقاومت نشان می‌دهند، اغلب برای مدت طولانی باقی می‌مانند و باعث فعال‌شدن مزمن سلول‌های T و ماکروفاژها می‌شوند که نتیجهٔ آن تشکیل **گرانولوم** در اطراف میکروب‌ها می‌باشد (شکل ۸-۱۹ را ببینید). التهاب گرانولومائی مشخصهٔ هیستولوژیک آلودگی با بعضی از باکتری‌های درون سلولی محسوب می‌شود. این نوع واکنش التهابی اگرچه سبب محصور شدن و جلوگیری از انتشار میکروب‌ها می‌گردد، ولی به علت ایجاد نکروز و فیبروز بافتی، با آسیب شدید به عملکرد بافت همراه می‌باشد. در واقع، علل مهم بیماری و آسیب بافتی در سل تشکیل گرانولوم نکروز کننده و فیبروز (اسکار) می‌باشد که به همراه التهاب گرانولومایی دیده می‌شوند. افرادی که قبلاً با M. tuberculosis آلوده شده‌اند، واکنش‌های پوستی DTH با آنتی‌ژن باکتریایی (عصارهٔ پروتئینی خالص شده یا PPD)

نشان می‌دهند. این اساس یک تست پوستی رایج برای تشخیص عفونت قبلی میباشد.

تفاوت‌های افراد در الگوی پاسخ‌های سلول T در برابر میکروب‌های درون سلولی شاخص مهمی در تعیین پیشرفت بیماری و پیامد بالینی آن است. جذام که توسط مایکوباکتریوم لپره (mycobacterium leprae) ایجاد می‌شود، نمونه‌ای از ارتباط بین نوع پاسخ سلول T و پیامد بیماری در انسان‌ها می‌باشد. بیماری جذام دو شکل اصلی، جذام لپروماتوز و جذام توبرکولوئید، دارد ولی بسیاری از بیماران در گروه‌های کمتر شناخته شده بینابینی قرار می‌گیرند. در جذام لپروماتوز، بیماران تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی دارند ولی پاسخ‌های ایمنی سلولی بر علیه آنتی‌ژن‌های *M. لپره* ضعیف می‌باشد. مایکوباکتریوم‌ها در درون ماکروفاژها تکثیر پیدا می‌کنند و تعداد زیادی از آنها را می‌توان شناسایی کرد. رشد باکتری‌ها و فعال‌شدن پایدار و ناکافی ماکروفاژها منجر به ضایعات تخریبی در پوست و بافت زیرین می‌شود. برخلاف آن در بیماران مبتلا به جذام توبرکولوئید، ایمنی سلولی قوی اما تیتر آنتی‌بادی پائین است. این الگوی ایمنی خود را به صورت گرانولوم نشان می‌دهد که تشکیل آن در اطراف اعصاب باعث اختلالات اعصاب حسی محیطی و ضایعات پوستی تروماتیک ثانویه می‌شود اما تخریب بافتی کمتری ایجادشده و تعداد اندکی باکتری در ضایعات یافت می‌گردد. دلیل احتمالی تفاوت‌های مشاهده شده در این دو نوع بیماری که به وسیلهٔ یک نوع ارگانیسم ایجاد می‌شوند، آن است که الگوهای تمایز سلول T و تولید سایتوکاین در افراد مختلف، متفاوت می‌باشند. برخی مطالعات نشان می‌دهند، بیمارانی که به شکل توبرکولوئید بیماری مبتلا هستند در ضایعات، IL-2 و IFN-γ تولید می‌کنند (نشانهٔ فعال‌شدن سلول‌های Th1)، در صورتی که بیماران مبتلا به جذام لپروماتوز میزان کمتری IFNγ تولید می‌کنند و ممکن است ایمنی سلولی ضعیف و ناتوانی در کنترل انتشار باکتری در بدن را نشان دهند. نقش سایتوکاین‌های مشتق شده از Th1 و Th2 در تعیین پیامد حاصل از عفونت، در عفونت ایجاد شده به وسیله انگل تک‌یاختهٔ *لیشمانیا ماژور* در سویه‌های مختلف موش‌های درون‌زاد به روشنی نشان داده شده است (در همین فصل به آن پرداخته می‌شود).

گریز باکتری‌های درون سلولی از ایمنی

باکتری‌های درون سلولی از استراتژی‌های متنوعی استفاده می‌کنند تا در برابر حذف‌شدن توسط فاگوسیت‌ها مقاومت کنند (جدول ۲-۱۶ را ببینید). این استراتژی‌ها شامل مهار ایجاد فاگولیزوزم یا فرار به داخل سیتوزول و پاکسازی یا غیرفعال کردن مستقیم مواد میکروب‌کش نظیر ROS است. نتیجهٔ عفونت با این ارگانیسم‌ها اغلب به این بستگی دارد که بین مکانیسم‌های ضد میکروبی ماکروفاژها که توسط سلول‌های T تحریک شده‌اند و مقاومت میکروب در برابر کشته‌شدن، کدام یک بر دیگری برتری می‌یابد. مقاومت این باکتری‌ها در برابر حذف به وسیله فاگوسیت‌ها می‌تواند توجیهی باشد بر این که چرا چنین باکتری‌هایی تمایل دارند تا عفونت‌های مزمنی ایجاد کنند که ریشه‌کن کردن آنها مشکل است. برخی از این عفونت‌ها، به ویژه توبرکلوزیس، ممکن است سال‌ها طول بکشد. باکتری‌ها در یک حالت نهفتهٔ خاموش درون فاگوسیت‌ها باقی می‌مانند و غالباً فعال می‌گردند، به خصوص اگر سیستم ایمنی تضعیف شده باشد.

ایمنی در برابر قارچ‌ها

عفونت‌های قارچی که مایکوزیس (mycosis) نیز نامیده می‌شوند به عنوان یکی از علل مهم مرگ و میر و بیماری در انسان شناخته می‌شوند. برخی از عفونت‌های قارچی اندمیک هستند و معمولاً به وسیلهٔ قارچ‌هایی ایجاد می‌شوند که در محیط، یافت شده و اسپور آنها وارد بدن انسان می‌گردند. سایر عفونت‌های قارچی، فرصت‌طلب هستند زیرا عوامل اتیولوژیک آنها در افراد سالم بیماری ایجاد نمی‌کنند یا این که بیماری خفیفی را به وجود می‌آورند؛ اما می‌توانند افراد مبتلا به کمبود ایمنی را آلوده کرده و بیماری شدیدی در آنها ایجاد کنند. ایمنی کاهش یافته مهمترین عامل مستعدکننده به عفونت‌های قارچی است که بیماری جدی ایجاد می‌کنند. کمبود نوتروفیل‌ها که ناشی از سرکوب یا آسیب مغز استخوان است به وفور، با چنین عفونت‌های قارچی همراه است. عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب (opportunistic) همچنین با موارد کمبود ایمنی همراه است که توسط HIV، درمان سرطان‌های منتشر و رد پیوند ایجاد شده است.

قارچ‌های مختلفی انسان را آلوده می‌کنند که ممکن است خارج از سلول‌ها در بسیاری از بافت‌ها یا در داخل فاگوسیت‌ها

زندگی کنند. بنابراین پاسخ‌های ایمنی برعلیه این میکروب‌ها، اغلب آمیخته‌ای از پاسخ‌های ایمنی در برابر میکروب‌های برون‌سلولی و درون سلولی می‌باشند.

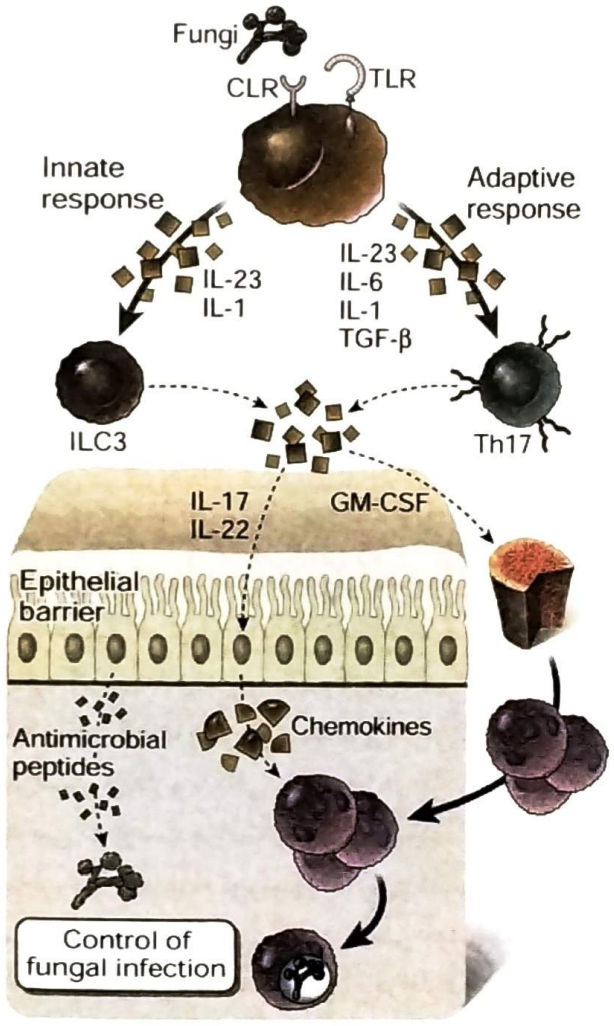
ایمنی ذاتی در برابر قارچ‌ها

عوامل اصلی ایمنی ذاتی در برابر قارچ‌ها، فاگوسیت‌ها و سیستم کمپلمان می‌باشند (شکل ۷-۱۶). فاگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها برای کنترل عفونت‌های قارچی در بافت‌ها ضروری می‌باشد. این فاگوسیت‌ها از طریق انواعی از پذیرنده‌های شناسایی الگو، شامل TLRs و لکتین‌هایی نظیر دکتین (Dectin) و پذیرنده‌های مانوز، مولکول‌های قارچی را شناسایی می‌کنند (فصل ۴ را ببینید). به نظر می‌رسد که نوتروفیل‌ها نقش مهم ویژه‌ای در دفاع علیه قارچ‌های غالباً برون‌سلولی دارند، و عفونت‌های قارچی منتشر عوارض شایعی هستند که پس از شرایط ایجادکنندهٔ نوتروپنی نظیر لوکمی‌ها و انواعی از درمان‌های سرطان که عملکرد مغز استخوان را مختل می‌کنند، ایجاد می‌شوند. نوتروفیل‌ها و ماکروفاها، مواد قارچ‌کشی نظیر ROS و آنزیم‌های لیزوزومی آزاد می‌نمایند و قارچ‌ها را فاگوسیتوز می‌کنند تا آنها را در درون سلول بکشند.

فعال‌سازی کمپلمان غالباً در دفاع علیه قارچ‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند نظیر ارگانیسم‌های کاندیدا (candida) نقش دارند. قارچ‌ها می‌توانند کمپلمان را از مسیر آلترناتیو و یا لکتین فعال کنند. فراورده‌های کمپلمان قارچ‌ها را به منظور فاگوسیتوز اپسونیزه می‌کنند اما نمی‌توانند مستقیماً قارچ‌ها را لیز نمایند؛ زیرا دیواره سلولی ضخیم آنها در برابر کشته‌شدن از طریق MAC مقاومت می‌کند.

ایمنی آداپتیو در برابر قارچ‌ها

سلول‌های Th17 نقش مهمی در ایمنی آداپتیو در برابر عفونت‌های قارچی برون‌سلولی در بافت‌ها بازی می‌کنند (شکل ۱۷-۱۶ را ببینید). قارچ‌هایی نظیر کاندیدا غالباً بافت‌های اپی‌تلیالی نظیر پوست و مخاط دهانی-حلقی (oropharyngeal) را آلوده می‌کنند؛ و سایر قارچ‌ها اغلب دستگاه گوارش را آلوده می‌کنند. در همهٔ این نواحی، قارچ‌ها پاسخ‌های Th17 را به طور گسترده‌ای تحریک می‌کنند زیرا کربوهیدرات‌های قارچی از طریق پذیرنده‌هایی



شکل ۷-۱۶. نقش ایمنی ذاتی و سلول‌های Th17 در دفاع علیه عفونت قارچی. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها (نشان داده نشده است) گلوکان‌های قارچی را شناسایی می‌کنند و سایتوکاین‌هایی آزاد می‌کنند که سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILC3) ساکن در بافت‌ها را تحریک کرده تا سایتوکاین‌هایی عمدتاً شامل IL-17 را رها کنند که نوتروفیل‌ها را فراخوانده و تولید پپتیدهای ضد میکروبی محافظت کننده علیه عفونت را القا کنند. سایتوکاین‌ها همچنین ممکن است به طور مستقیم باعث فراخوانی نوتروفیل‌ها شوند. DCها همچنین باعث تحریک تمایز سلول‌های T $CD4^+$ بکر اختصاصی آنتی‌ژن قارچی به سلول‌های Th17 در گره‌های لنفی درناژ کننده می‌شوند، و سلول‌های Th17 به محل عفونت باز می‌گردند. فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت- ماکروفاژ (GM-CSF) تولید شده توسط ILCها (و شاید سلول‌های Th17) ممکن است در فراخوانی نوتروفیل‌ها همکاری کند. CLR، پذیرنده لکتین نوع C (نظیر dectin-1)؛ TGF-β، فاکتور رشد تغییر دهندهٔ- β؛ TLR، پذیرنده شبه Toll.

نظیر دکتین (Dectin) منجر به تحریک ترشح سایتوکاین‌های پیش‌برندهٔ تمایز Th17 از DCها و ماکروفاژها می‌شوند (فصل ۱۰ را ببینید). سلول‌های Th17، منجر به فراخوانی نوتروفیل‌ها که قارچ‌ها را فاگوسیتوز و تخریب می‌کنند، می‌گردند. قابل پیش‌بینی است که اصلی‌ترین عارضهٔ موتاسیون‌های ارثی که تکامل Th17 را تحت تأثیر قرار می‌دهند، عفونت‌های کاندیدایی پوستی-مخاطی مزمن باشند.

ایمنی سلولی به واسطهٔ Th1، مکانیسم دفاعی مهمی علیه عفونت‌های قارچی درون سلولی می‌باشد. هیستوپلاسما کپسولاتوم (Histoplasma capsulatum) انگل درون سلولی اختیاری است که در ماکروفاژها زندگی می‌کند و به وسیلهٔ همان مکانیسم‌های سلولی که علیه باکتری‌های درون سلولی وارد عمل می‌شوند، از بین می‌رود. سلول‌های $CD4^+$ Th1 و سلول‌های $CD8^+$ T با همکاری یکدیگر اشکال مخمری کریپتوکوکوس نئوفورمنس (Cryptococcus neoformans) را از بین می‌برند که تمایل دارند در ریه‌ها و مغز افراد مبتلا به کمبود ایمنی تمرکز پیدا کنند. پنوموسیستیس جیرووسی، قارچ داخل سلولی دیگری است که در افرادی که نقص ایمنی سلولی دارند نظیر افراد مبتلا به AIDS، مبتلا به نارسایی مغز استخوان که غالباً به علت لوکمی‌ها می‌باشد؛ و دارای نقص ارثی در لیگاند CD40، باعث ایجاد عفونت‌های کشنده می‌شود (فصل ۲۱ را ببینید).

تصور می‌شود پاسخ‌های Th2 در پاکسازی قارچ‌ها مؤثر نیستند و ممکن است آسیب ایجاد کنند. در عفونت آسپرژیلوس (Aspergillus) راه‌های هوایی، پاسخ‌های Th2 علیه قارچ، منجر به واکنش التهابی کشنده‌ای به نام آسپرژیلوزیس برونکوپولمونواری آلرژیک می‌شوند.

شناخت کمی از چگونگی فرار قارچ‌ها از ایمنی میزبان وجود دارد. سویه‌های بیماری‌زای (virulent) کریپتوکوکوس نئوفرمنس (C. neoformans) تولید سایتوکاین‌هایی نظیر TNF و IL-12 توسط ماکروفاژها را مهار می‌نمایند و تولید IL-10 را تحریک می‌کنند که از فعال‌شدن ماکروفاژ جلوگیری می‌کند.

ایمنی در برابر ویروس‌ها

ویروس‌ها میکروارگانیسم‌های درون سلولی اجباری هستند که از اجزای سیستم‌های تولیدکنندهٔ پروتئین و اسید نوکلئیک میزبان، جهت تکثیر استفاده می‌نمایند. ویروس‌ها معمولاً پس از اتصال به مولکول‌های موجود در سطح سلول‌های طبیعی، از طریق اندوسیتوز با واسطهٔ پذیرنده، انواع متنوعی از سلول‌ها را آلوده می‌کنند. ویروس‌ها با مکانیسم‌های متعددی موجب آسیب بافتی و بیماری می‌شوند. تکثیر ویروس‌ها در ساخت طبیعی پروتئین‌های سلولی و عملکرد سلول‌ها اختلال ایجاد می‌کند و باعث آسیب و در نهایت مرگ سلول‌های آلوده می‌شود. این پدیده نوعی اثر سایتوپاتیک ویروس‌ها (cytopathic effect of viruses) است و به سبب لیزشدن سلول آلوده، به این نوع عفونت «لیتیک» گفته می‌شود. ویروس‌ها می‌توانند پاسخ‌های التهابی که منجر به آسیب بافتی می‌شوند را تحریک کنند. ویروس‌ها ممکن است عفونت‌های نهفته ایجاد کنند، که بعداً بحث خواهد شد.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو در برابر ویروس‌ها باعث توقف عفونت و نابودی سلول‌های آلوده می‌شوند (شکل ۸-۱۶).

ایمنی ذاتی در برابر ویروس‌ها

مکانیسم‌های اصلی ایمنی ذاتی در برابر ویروس‌ها، مهار عفونت توسط IFNهای نوع I و کشتن سلول‌های آلوده به وسیلهٔ سلول‌های NK می‌باشند. عفونت با بسیاری از ویروس‌ها با تولید IFNهای نوع یک توسط سلول‌های آلوده و توسط DCهای پلاسماسایتوئید و ماکروفاژهای پاسخ دهنده به محصولات ویروسی، همراه است (فصل ۴ را ببینید). مسیرهای بیوشیمیایی متفاوتی، تولید اینترفرون را تحریک می‌کنند. این مسیرها شامل شناسایی RNA و DNA ویروسی توسط TLRهای اندوزومی و فعال‌شدن پذیرنده‌های سیتوپلاسمی شبه RIG و مسیر STING، به ترتیب توسط RNA و DNA ویروسی است (شکل ۹-۱۶). این مسیرها منجر به فعال‌شدن پروتئین کینازها شده که آنها نیز، فاکتورهای نسخه‌برداری IRF را فعال کرده و نسخه‌برداری از ژن IFN را تحریک می‌کنند. IFNهای نوع I در هر دوی سلول‌های آلوده و غیرآلوده تکثیر ویروس‌ها را مهار می‌نمایند. مکانیسم‌هایی که توسط آنها این سایتوکاین‌ها تکثیر ویروسی را مهار می‌کنند در فصل ۴ بحث شده است (شکل ۱۸-۴ را ببینید). IFNهای نوع I تولید پروتئین‌های

دیگری از میزبان که با همانندسازی ویروسی تداخل می‌کنند و فاکتورهای محدودکننده نامیده می‌شوند، را نیز تحریک می‌کنند. نقش فاکتورهای محدودکننده در دفاع علیه ویروس‌ها برای HIV به خوبی مشخص شده است (فصل ۲۱ را ببینید).

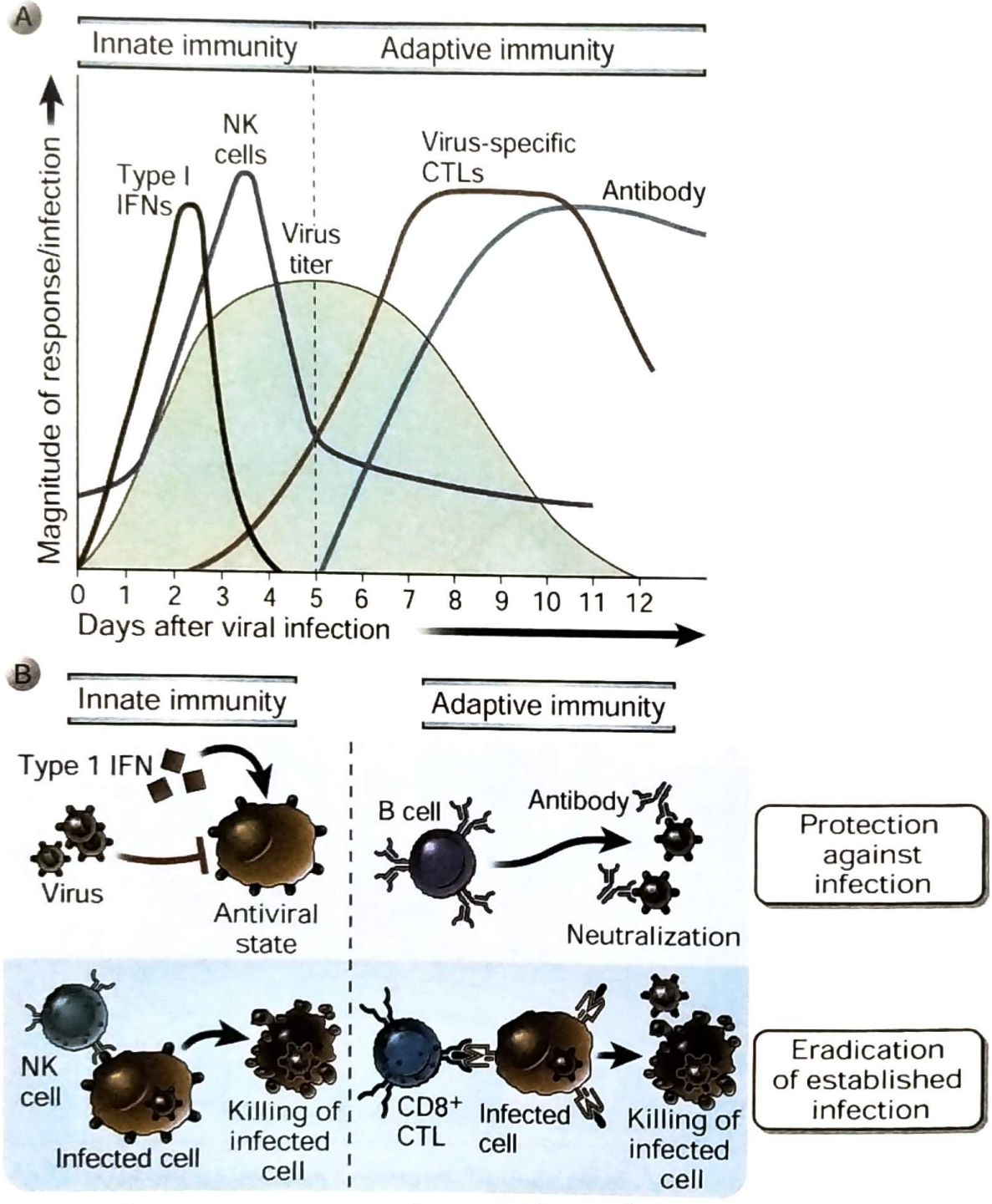
سلول‌های NK سلول‌های آلوده به ویروس را نابود می‌سازند ویکی از مکانیسم‌های مهم ایمنی در برابر ویروس‌ها به ویژه ویروس‌های DNAدار (هرپس ویروس‌ها، ویروس پاپیلومای انسانی [HPV] و سایرین) هستند که در مراحل اولیهٔ عفونت، قبل از ایجاد پاسخ‌های ایمنی آداپتیو وارد عمل می‌شوند. بروز MHC کلاس I اغلب به عنوان مکانیسم گریز از CTLها در سلول‌های آلوده به ویروس مهار می‌شود. همین امر سلول‌های NK را قادر می‌سازد که سلول‌های آلوده را از بین ببرند، زیرا فقدان MHC کلاس I سبب می‌شود تا سلول‌های NK از حالت طبیعی مهار خارج شوند (شکل ۱۰-۴ را ببینید). عفونت ویروسی همچنین ممکن است بروز لیگاندهای فعال کنندهٔ سلول‌های NK را بر سطح سلول‌های آلوده تحریک نماید.

ایمنی آداپتیو در برابر ویروس‌ها

ایمنی آداپتیو در برابر عفونت‌های ویروسی به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها و CTLها ایجاد می‌شود، آنتی‌بادی‌ها از اتصال ویروس‌ها به سلول‌های میزبان و ورود آنها به درون سلول جلوگیری می‌کنند و CTLها با کشتن سلول‌های آلوده، عفونت را ریشه‌کن می‌کنند (شکل ۸-۱۶ را ببینید). مؤثرترین آنتی‌بادی‌ها، انواع با میل ترکیبی بالا هستند که در واکنش‌های مراکز زایگر وابسته به سلول T ایجاد می‌شوند (فصل ۱۲). آنتی‌بادی‌ها تنها در مرحلهٔ برون سلولی زندگی ویروس‌ها کارائی دارند. ویروس‌ها در ابتدای ورود به بدن، قبل از آلوده کردن سلول‌های میزبان یا زمانی که از سلول‌های آلوده از طریق جوانه‌زدن ویروس یا از بین رفتن سلول آلوده، آزاد می‌شوند، در محیط خارج سلولی قرار دارند. آنتی‌بادی‌های ضدویروس به آنتی‌ژن‌های پوشش یا کپسید ویروس متصل شده و به طور عمده به عنوان آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده عمل می‌کنند و از اتصال ویروس‌ها و ورود آنها به درون سلول‌های میزبان جلوگیری می‌نمایند. بنابراین آنتی‌بادی‌ها هم از شروع عفونت و هم از گسترش سلول به سلول آن جلوگیری می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ترشحی به ویژه از ایزوتایپ IgA در خنثی‌سازی ویروس‌هائی که از طریق مخاط تنفسی و روده‌ای وارد بدن می‌شوند، نقش مهمی دارند. ایمونیزاسیون خوراکی بر علیه فلج اطفال از طریق القای ایمنی مخاطی عمل می‌کند. علاوه بر خنثی‌سازی، آنتی‌بادی‌ها ذرات ویروسی را اپسونیزه می‌کنند و پاکسازی آنها توسط فاگوسیت‌ها را افزایش می‌دهند. فعال شدن کمپلمان نیز ممکن است در ایمنی با واسطهٔ آنتی‌بادی بر علیه ویروس‌ها شرکت کند و این عمل را عمدتاً از طریق تقویت فاگوسیتوز و احتمالاً لیز مستقیم ویروس‌هایی که پوشش لیپیدی دارند، انجام می‌دهد.

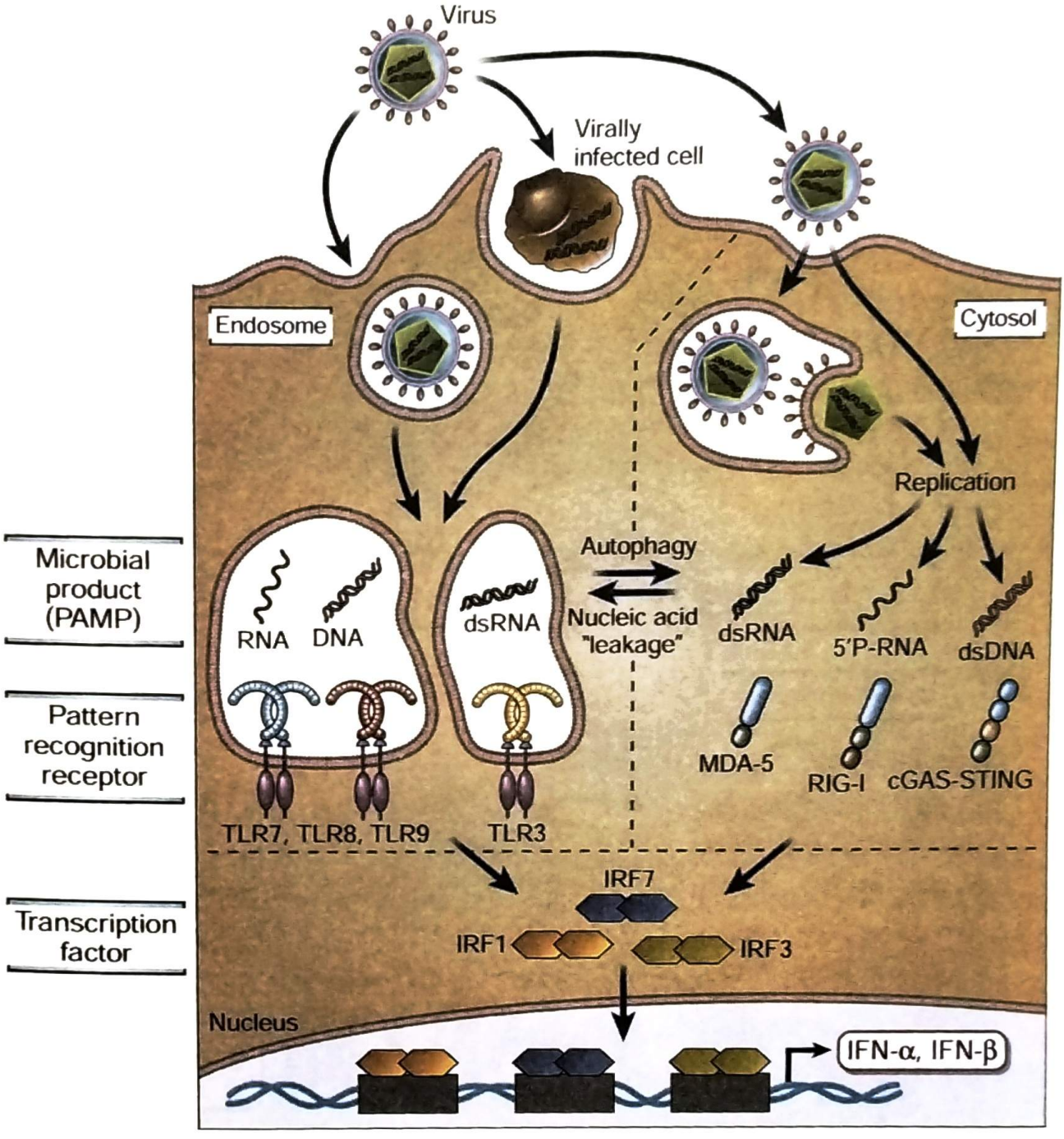
اهمیت ایمنی هومورال در دفاع علیه عفونت‌های ویروسی با این مشاهدات تأیید شده است که مقاومت در برابر یک ویروس خاص، خواه توسط عفونت یا واکسیناسیون القاء شده باشد، اغلب مختص نوع سرولوژیک خاصی از آن ویروس (تعیین شده به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها) است. مثال از این مورد ویروس آنفلوانزا است که تماس با یک نوع سرولوژیک این ویروس باعث ایجاد مقاومت علیه سایر سروتیپ‌های ویروسی نمی‌شود. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده مانع آلوده‌شدن سلول‌ها به وسیلهٔ ویروس‌ها می‌گردند و از انتشار آنها از سلولی به سلول دیگر جلوگیری می‌کنند ولی ویروس‌ها بعد از این که وارد سلول‌ها شده و در داخل سلول‌ها تکثیر پیدا می‌کنند، در دسترس آنتی‌بادی‌ها نیستند. بنابراین ایمنی هومورالی که بر اثر عفونت قبلی یا واکسیناسیون ایجاد شده است، می‌تواند افراد را در برابر عفونت ویروسی محافظت کند ولی قادر به ریشه کنی عفونت استقراریافته نمی‌باشد.

نابودی ویروس‌هایی که در درون سلول‌ها زندگی می‌کنند، توسط CTLها صورت می‌پذیرد که سلول‌های آلوده را می‌کشند. همان طوری که در فصول قبلی گفته شد، وظیفهٔ فیزیولوژیک اصلی CTLها مراقبت در برابر عفونت‌های ویروسی است. اکثر CTLهای اختصاصی ویروس‌ها، سلول‌های $CD8^+$ T هستند که آنتی‌ژن‌های ویروسی سیتوزولیک را که اغلب در داخل سلول ساخته شده‌اند همراه با مولکول‌های MHC کلاس I شناسایی می‌کنند. اگر سلول آلوده یک سلول بافتی باشد و نه یک سلول عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) حرفه‌ای مانند DC، سلول آلوده یا پروتئین‌های ویروسی آزاد شده از سلول، ممکن است



شکل ۸-۱۶. پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو علیه ویروس‌ها. A. کینتیک پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو علیه یک عفونت ویروسی. **B.** مکانیسم‌هایی که به وسیله آنها ایمنی ذاتی و آداپتیو از عفونت‌های ویروسی جلوگیری کرده یا این عفونت‌ها را حذف می‌کنند. ایمنی ذاتی با واسطه اینترفرون‌های (IFNs) نوع I (جلوگیری از عفونت) و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) (حذف سلول آلوده) صورت می‌پذیرد. ایمنی آداپتیو با واسطه آنتی‌بادی‌ها و لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) است که به ترتیب مانع عفونت شده و سلول آلوده را می‌کشند.

توسط DC فاگوسیتوز شود. این سلول به منظور آغاز پاسخ ضد ویروسی سلول T، آنتی‌ژن‌های ویروسی را پردازش می‌کند و به سلول‌های $CD8^+$ T بکر، ارائه می‌کند. این فرآیند ارائه متقاطع (cross presentation) یا حساس‌شدن متقاطع (cross priming) در فصل ۶ توضیح داده شد (شکل ۱۴-۶را ببینید). تمایز کامل سلول‌های $CD8^+$ CTL نیازمند



شکل ۹-۱۶. تولید اینترفرون‌های نوع I. اسیدهای نوکلئیک ویروسی در سلول‌های آلوده مسیرهای متعددی را فعال می‌کنند که منجر به تولید اینترفرون‌های (IFNs) نوع I ضد ویروسی می‌شوند. اگر ویروس‌ها از طریق اندوسیتوز وارد سلول شوند، RNA و DNA ویروسی می‌توانند به پذیرنده‌های شبه- Toll (TLRs)موجود در غشای اندوزومی متصل شده و سیگنال‌های فعال کنندهٔ فاکتورهای پاسخ IFN (IRFs)و بروز ژن IFN نوع I را تحریک کنند. در طی همانندسازی ویروسی، RNA ویروسی در سیتوزول می‌تواند پذیرنده‌های شبه- ژن القایی رتینوئیک اسید (RIG) نظیر ژن مرتبط با تمایز ملانومای ۵ (MDA5) و RIG-1 را فعال کند، و dsDNA ویروسی می‌تواند مسیر cGAS-STING را فعال نماید، هر دوی آنها منجر به فعال‌سازی IRF و بروز ژن IFN نوع I می‌شوند. ds، Double stranded؛ cGAS، cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate؛ STING، stimulator of IFN genes.

سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های $CD4^+$ T یاریگر و یا مولکول‌های کمک محرکی است که بر روی APCها بروز می‌کنند (فصل ۱۱ را ببینید). همانطور که در فصل ۹ و ۱۱ اشاره شد، در جریان عفونت‌های ویروسی تکثیر شدیدی در سلول‌های $CD8^+$ T اتفاق می‌افتد و بیشتر سلول‌های تکثیر یافته تنها برای تعدادی از پپتیدهای ویروسی اختصاصی هستند. سلول‌های T فعال‌شده به CTLهای مجری، تمایز پیدا می‌کنند که قادرند هر سلول هسته‌دار آلوده که در درون سیتوزول خود، آنتی‌ژن‌های ویروسی را تولید کرده و پپتیدهای حاصل از این آنتی‌ژن‌ها را بر سطح مولکول‌های MHC کلاس I سطح سلول عرضه می‌کنند، را از بین ببرند. اثرات ضدویروسی CTLها به طور عمده ناشی از کشتن سلول‌های آلوده می‌باشد ولی مکانیسم‌های دیگری نیز وجود دارند نظیر فعال‌شدن نوکلئازها درون سلول‌های آلوده که ژنوم ویروسی را تجزیه می‌کنند و موجب ترشح سایتوکاین‌هایی مانند IFN-γ می‌شوند که فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند.

بسیاری از شواهد بالینی و آزمایشگاهی اهمیت CTLها را در دفاع علیه عفونت‌های ویروسی تأیید می‌کنند. در بیماران و حیواناتی که از نظر لنفوسیت‌های T کمبود دارند، استعداد ابتلا به این گونه عفونت‌ها افزایش می‌یابد. انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی را می‌توان با انتقال انتخابی سلول‌های CTL محدود به MHC-I و اختصاصی ویروس، بر علیه برخی از عفونت‌های ویروسی محافظت کرد. ویروس‌ها مکانیسم‌های مختلفی برای فرار از حملهٔ CTLهای $CD8^+$ به کار می‌گیرند. اینها شامل توقف پردازش و عرضه آنتی‌ژن‌ها از مسیر MHC کلاس I و خاموش کردن پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T از طریق القای پدیدهٔ خستگی می‌باشند. این مکانیسم‌های فرار بعداً در این فصل بحث می‌گردد.

در عفونت‌های نهفته، DNA ویروس در سلول میزبان وجود دارد اما ویروس تکثیر نمی‌شود و سلول آلوده را نمی‌کشد. نهفتگی، ویژگی چندین عفونت ویروسی، به ویژه عفونت با ویروس‌های DNAدار خانواده‌های poxvirus و herpesvirus می‌باشد. در عفونت‌های ویروسی نهفته، DNA ویروسی می‌تواند وارد DNAی سلول‌های آلوده گردد، اما هیچ ویروس عفونی تولید نمی‌شود. پاسخ ایمنی میزبان، عفونت را کنترل می‌کند اما حذف نمی‌کند. اگر سیستم ایمنی میزبان به هر دلیلی دچار کمبود شود، ویروس ممکن است دوباره فعال شده و بیماری بالینی جدی ایجاد کند. برای مثال زونا که به دلیل دوباره فعال‌شدن عفونت نهفتهٔ واریسلا (varicella) ایجاد می‌شود و تبخال که به دلیل دوباره فعال‌شدن ویروس نهفتهٔ هرپس سیمپلکس (herpes simplex) ایجاد می‌گردد.

در برخی از عفونت‌های ویروسی CTLها می‌توانند مسئول آسیب بافتی باشند. درجاتی از ایمونوپاتولوژی با پاسخ‌های میزبان نسبت به بسیاری، و شاید اغلب عفونت‌های ویروسی همراه می‌باشد. یک مدل تجربی از بیماری که در آن شرایط پاتولوژیک در درجهٔ اول توسط پاسخ ایمنی میزبان ایجاد می‌شود، عفونت با ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی (lymphocytic choriomeningitis virus [LCMV]) در موش‌ها است که باعث التهاب در مننژ نخاعی می‌گردد. LCMV سلول‌های مننژ را آلوده می‌کند اما غیرسایتوپاتیک است و مستقیماً به آنها صدمه نمی‌زند. این ویروس باعث تکامل CTLهای اختصاصی ویروس می‌شود که در تلاش فیزیولوژیک برای حذف عفونت ویروسی، سلول‌های مننژ را نیز نابود می‌کنند. بنابراین، در موش‌های طبیعی دارای سیستم ایمنی سالم، مننژیت ایجاد می‌شود، در حالی که در موش‌هایی که در سلول‌های T نقص دارند و با LCMV آلوده می‌شوند، بیماری توسعه پیدا می‌کند و به جای آن به ناقلین مزمن ویروس تبدیل می‌گردند. ظاهراً این یافته‌ها با آنچه در حالت عادی مشاهده می‌شود تناقض دارند زیرا معمولاً افرادی که کمبود ایمنی دارند نسبت به افراد سالم در برابر بیماری‌های عفونی مستعدتر هستند. عفونت با ویروس هپاتیت B در انسان ویژگی غیرمعمولی دارد که افراد مبتلا به کمبود ایمنی در صورت آلوده شدن با ویروس، اغلب بیمار نمی‌شوند اما به صورت ناقل در می‌آیند و می‌توانند عفونت را به سایر افراد سالم منتقل کنند. کبد بیماران مبتلا به هپاتیت فعال حاد و مزمن حاوی تعداد زیادی سلول $CD8^+$ T است و CTLهای محدود به MHC کلاس I اختصاصی ویروس هپاتیت را می‌توان از نمونه‌های بیوپسی کبد جدا کرد و در شرایط in vitro تکثیر داد. این یافته‌ها، این نظریه را تأیید می‌کنند که پاسخ CTL دلیل اصلی آسیب بافتی در هپاتیت ویروسی است.

ویروس SARS-CoV-2 برخی اوقات واکنش التهابی

سیستمیکی را القا می‌کند که منجر به پاتولوژی و تظاهرات بالینی COVID-19 می‌گردد. التهاب همراه با افزایش تولید سایتوکاین‌های متعدد می‌باشد. در برخی بیماران، التهاب شدید و تهدیدکنندهٔ زندگی می‌باشد. بیماری شدید، با التهابی که تا حد زیادی ناشی از سلول‌های میلوئیدی بوده، و همراه با فعال‌سازی گستردهٔ مونوسیت و تولید سایتوکاین، القا شده با RNA ویروسی و احتمالاً بقایای سلول‌های مرده، می‌باشد، مشخص می‌گردد. اغلب لنفوپنی شدید همراه با کاهش سلول‌های T وجود دارد. مشارکت سلول‌های ایمنی آداپتیو در التهاب، در این بیماری به خوبی مشخص نشده است، این که چرا این کروناویروس خاص گرایش به ایجاد چنین واکنشی دارد نیز معلوم نیست. همچنین مشخص نیست که چرا بیماری شدید در افراد مسن‌تر، به خصوص در مردان با بیماری زمینه‌ای نظیر دیابت نوع ۲، دیده می‌شود.

پاسخ‌های ایمنی در برابر عفونت‌های ویروسی می‌توانند از راه‌های دیگری نیز در ایجاد بیماری نقش داشته باشند. آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی می‌توانند از طریق اتصال به پذیرنده‌های Fc موجب فعال‌سازی ماکروفاژها و دیگر سلول‌های میلوئیدی شوند و حتی ورود ویروس‌ها به درون سلول‌های میزبان را افزایش دهند. فرض بر این است که این واکنش‌ها که تشدید با واسطه آنتی‌بادی (antibody-mediated enhancement) نامیده می‌شود، منجر به افزایش التهاب ریوی همراه با برخی عفونت‌های ویروسی نظیر کروناویروس‌ها، ویروس دنگی (dengue) و ویروس سینسیشیال تنفسی (respiratory syncytial virus)، می‌گردد. به دنبال عفونت پایدار با بعضی ویروس‌ها نظیر هپاتیت B، کمپلکس‌های ایمنی در گردش خون تشکیل می‌شوند که شامل آنتی‌ژن‌های ویروسی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی می‌باشند (فصل ۱۹ را ببینید). این کمپلکس‌ها در رگ‌های خونی رسوب کرده و موجب واسکولیت سیستمیک می‌شوند. برخی کروناویروس‌هایی که بیماری تهدیدکنندهٔ زندگی شدید ایجاد می‌کنند، ممکن است موجب آسیب اندوتلیال شوند و انعقاد را فعال کنند و بنابراین منجر به تشکیل لختهٔ موضعی و آسیب بافتی می‌شوند. برخی از پروتئین‌های ویروسی توالی‌های اسید آمینه‌ای دارند که در بعضی از آنتی‌ژن‌های خودی نیز یافت می‌شوند. به نظر می‌رسد که به سبب این «تقلید مولکولی» ایمنی ضدویروسی می‌تواند منجر به پاسخ‌های ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی گردد.

جدول ۳-۱۶. مکانیسم‌های گریز ویروس‌ها از سیستم ایمنی

مکانیزم گریز از سیستم ایمنی	مثال
تغییرات آنتی‌ژنی	آنفلوانزا، رینوویروس، HIV
مهار پردازش آنتی‌ژن	
بلوکه کردن ناقل TAP	HSV
حذف مولکول‌های MHC کلاس I از ER	CMV
تولید مولکول‌های MHC تله (decoy) برای مهار سلول‌های NK	سایتومگالوویروس (موشی)
تولید مولکول‌های مشابه پذیرنده سایتوکاین	واکسینیا، ویروس‌های آبله (IL-1، IFN-γ)، سایتومگالوویروس (کموکاین)
تولید سایتوکاین ایمونوساپرسیو	ویروس اپشتین ـ بار (IL-10)
عفونت و مرگ و یا اختلال عملکردی سلول‌های ایمنی	HIV
مهار فعال‌سازی کمپلمان	
فراخوانی فاکتور H	HIV
الحاق CD59 در پوشش ویروسی	HIV، واکسینیا، CMV انسانی
مهار ایمنی ذاتی	
مهار دسترسی به حسگر RIG-I RNA	واکسینیا، HIV
مهار PKR (سیگنالینگ توسط پذیرندهٔ IFN)	HIV، HCV، HSV، پولیو

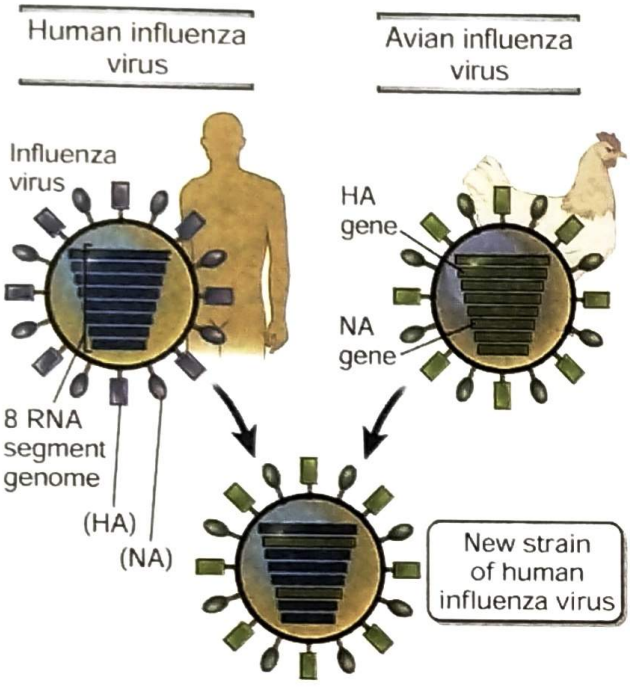
مثال‌هایی به عنوان نماینده مکانیسم‌های مختلفی که ویروس‌ها برای مقاومت در برابر ایمنی میزبان به کار می‌برند، لیست شده است.

CMV, cytomegalovirus; ER, endoplasmic reticulum; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; HSV, herpes simplex virus; IFN, interferon; IL, interleukin; MHC, major histocompatibility complex; NK cells, natural killer cells; TAP, transporter associated with antigen processing.

گریز ویروس‌ها از ایمنی

ویروس‌ها مکانیسم‌های متعددی را برای گریز از ایمنی میزبان به کار می‌گیرند (جدول ۳-۱۶).

- ***ویروس‌ها می‌توانند آنتی‌ژن‌هایشان را تغییر دهند و بنابراین دیگر مورد هدف پاسخ‌های ایمنی قرار نمی‌گیرند.*** شایع‌ترین آنتی‌ژن‌هایی که تغییر می‌کنند، گلیکوپروتئین‌های سطحی هستند که توسط آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند، اما اپی‌توپ‌های سلول T نیز می‌توانند تغییر کنند. مکانیسم‌های اصلی تنوع آنتی‌ژنی، موتاسیون‌های نقطه‌ای و دسته‌بندی مجدد (reassortment) RNA ژنومی در ویروس‌های RNAدار است که منجر به دریفت و شیفت آنتی‌ژنی می‌شود. این فرآیندها نقش مهمی در گسترش ویروس آنفلوانزا دارند. دو آنتی‌ژن مهم ویروس، هماگلوتینین تریمریک ویروسی (پروتئین spike ویروسی) و نورآمینیداز هستند. ژنوم ویروسی در ژن‌هایی که این دو پروتئین را کد می‌کنند، موتاسیون پیدا کرده و تغییر ایجاد شده **دریفت آنتی‌ژنی** نامیده می‌شود. از طرف دیگر، ژنوم‌های RNA سگمانته شده سویه‌های متنوعی از ویروس آنفلوانزا که در گونه‌های مختلف میزبان زندگی می‌کنند، می‌توانند در سلول‌های میزبان نوترکیب شده و این ویروس‌های مجدداً دسته‌بندی شده (reassorted) ممکن است به نحو چشمگیری از انواع معمول متفاوت باشند (شکل ۱۰-۱۶). دسته‌بندی مجدد (Reassortment) ژن‌های ویروسی منجر به تغییر ساختار آنتی‌ژنی می‌شود که به آن **شیفت آنتی‌ژنی** گفته می‌شود و می‌تواند ویروس‌های مجزایی مانند ویروس آنفلوانزای پرندگان یا خوکی را ایجاد کند. به دلیل تغییر آنتی‌ژنی، یک ویروس می‌تواند نسبت به ایمنی ایجاد شده در جمعیت توسط عفونت‌های قبلی مقاوم باشد. پاندمی‌های آنفلوانزا که در سال‌های ۱۹۱۸، ۱۹۵۷ و ۱۹۶۸ رخ داده‌اند همگی توسط سویه‌های مختلف این ویروس به‌وجود آمده‌اند و پاندمی H1N1 در سال ۲۰۰۹ به دلیل سویه‌ای بود که رشته‌های RNA ژنومی آن در گونه‌های اندمیک در خوک، پرندگان و انسان دسته‌بندی مجدد شده بود. سویه‌های ویروسی ماهرتر به سرعت



شکل ۱۰-۱۶. ایجاد سویه‌های جدید ویروس آنفلوانزا با نوترکیبی ژنتیکی (شیفت آنتی‌ژنی). ژنوم ویروس آنفلوانزا از ۸ رشته RNA مجزا تشکیل شده است که امکان نوترکیبی ژنتیکی به وسیله دسته‌بندی مجدد (reassortment) قطعات در میزبان‌های مختلف مانند خوک (نشان داده نشده است)، پرندگان و انسان را که همزمان با دو سویه مختلف آلوده شده‌اند، فراهم می‌کند. این دسته‌بندی مجدد ژنتیکی ویروس‌های جدیدی را ایجاد می‌کند که از لحاظ ژنتیکی از پیش‌سازهای آنها متفاوت هستند و بنابراین قادرند از شناسایی توسط سیستم ایمنی در تعداد زیادی از میزبان‌های تازه آلوده شده فرار کنند. ویروس آنفلوانزای H1N1 که مسئول پاندمی سال ۲۰۰۹ بوده توسط دسته‌بندی مجدد ویروس‌های خوک، پرندگان و انسان در خوک‌ها ایجاد شده و سپس به انسان بازگشته است. HA، هماگلوتینین؛ NA، نورآمینیداز.

ایجاد می‌شوند. از آنجا که سروتایپ‌های متعددی از ریبنوویروس‌ها وجود دارند، به نظر نمی‌رسد که واکسیناسیون علیه سرماخوردگی روش پیشگیری مناسبی برای این بیماری باشد. ویروس عامل AIDS یعنی HIV-1 نیز به علت میزان بالای خطا در نسخه‌برداری معکوس ژنوم RNA خود در طول تکثیر ویروسی توانایی فوق‌العاده زیادی در تغییر آنتی‌ژنی دارد (فصل ۲۱ را ببینید). در این شرایط، واکسیناسیون

پروفیلاکتیک را باید بر علیه پروتئین‌های ویروسی که تغییر نمی‌کنند، انجام داد.

- ***بعضی ویروس‌ها توانایی میزبان در القای وضعیت ضد ویروسی را مهار می‌کنند.*** کروناویروس‌های SARS-CoV، MERS-CoV و SARS-CoV-2 همگی می‌توانند پاسخ IFN نوع یک میزبان را خاموش کنند. از بین ۲۹ پروتئین تولید شده توسط SARS-CoV-2، ۱۰ پروتئین به منظور کاهش دادن یا ممانعت کردن از تولید IFN نوع یک میزبان اختصاص یافته‌اند. آنها این کار را به روش‌های مختلف انجام می‌دهند. برخی پروتئین‌های ویروسی، RNA ویروس را به‌گونه‌ای تغییر می‌دهند که بیشتر شبیه به mRNA میزبان شود (از طریق اضافه‌کردن یک نوع کلاه ۷- متیل‌گوانوزین و از طریق اضافه‌کردن یک گروه 2′O- متیل به ریبوز موجود در نوکلئوتید بعدی). این تغییر، از شناسایی توسط RIG-1 و MDA-5 جلوگیری می‌کند (فصل ۴ را ببینید). سایر پروتئین‌ها، ترجمه اینترفرون‌های نوع یک میزبان را تضعیف می‌کنند.

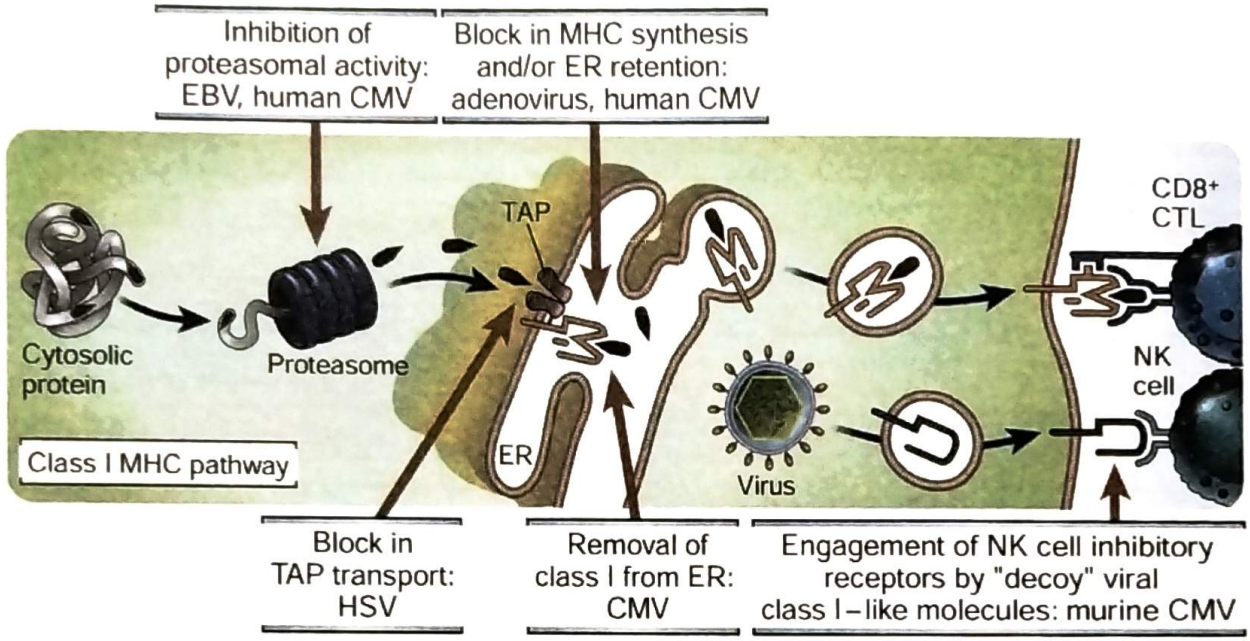
  این مشاهده که افرادی که اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه IFNهای نوع یک خودشان تولید می‌کنند یا نقایص ژنتیکی دارند که بر تولید یا سیگنالینگ IFN اثر می‌گذارند، در معرض خطر بالایی برای ابتلا به فرم شدید COVID-19 در اثر عفونت SARS-CoV-2 هستند، تأکید بیشتری بر اهمیت IFNهای نوع I به عنوان مکانیسم ضد ویروسی دارد.

- ***بعضی از ویروس‌ها، عرضهٔ آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزولی در همراهی MHC کلاس I را مهار می‌کنند.*** ویروس‌ها انواعی از پروتئین‌ها را می‌سازند که مراحل مختلف پردازش، انتقال و عرضه آنتی‌ژن را متوقف می‌کنند (شکل ۱۱-۱۶). مهار عرضهٔ آنتی‌ژن سرهم‌شدن و بروز مولکول‌های MHC کلاس I پایدار و در نتیجه عرضهٔ پپتیدهای ویروسی را متوقف می‌کند. به این ترتیب، سلول‌هایی که توسط چنین ویروس‌هایی آلوده شده‌اند، نمی‌توانند به وسیلهٔ CTLهای $CD8^+$ مورد شناسایی قرار گیرند یا کشته شوند. همان طور که پیشتر بحث شد، سلول‌های NK، توسط سلول‌های آلوده به ویژه در غیاب مولکول‌های MHC کلاس I فعال می‌شوند. برخی از ویروس‌ها ممکن است پروتئین‌هایی را تولید کنند که به عنوان لیگاند برای پذیرنده‌های مهاری سلول‌های NK عمل کرده و بنابراین فعال‌شدن آنها را مهار می‌کنند.

- ***بعضی از ویروس‌ها مولکول‌هایی را تولید می‌کنند که باعث مهار فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی می‌شوند.*** ویروس‌های آبله (Poxviruses) مولکول‌هایی را کُد می‌کنند که توسط سلول‌های آلوده ترشح شده و به چندین سایتوکاین شامل IFN-γ، TNF، IL-1، IL-18 و کموکاین‌ها متصل می‌شوند. این پروتئین‌های ترشحی با اتصال به سایتوکاین‌ها ممکن است به عنوان آنتاگونیست‌های رقابتی سایتوکاین‌ها عمل کنند. ویروس اپشتاین ـ بار پروتئینی شبیه به سایتوکاین IL-10 را تولید می‌کند که از فعال‌شدن ماکروفاژها و DCها جلوگیری کرده و بنابراین ایمنی سلولی را سرکوب می‌کند. این نمونه‌ها تنها نشانگر بخش بسیار کوچکی از مولکول‌های ویروسی سرکوبگر سیستم ایمنی هستند. شناسایی مولکول‌های فوق این احتمال را برمی‌انگیزد که ویروس‌ها در جریان گذر از میزبان‌های انسانی، ژن‌های مربوط به مهارکننده‌های درون‌زاد پاسخ‌های ایمنی را کسب کرده‌اند تا بتوانند انسان‌ها را آلوده کنند و در بدن آنها کلونیزه شوند.

- ***بعضی از عفونت‌های ویروسی مزمن، با شکست در پاسخ‌های CTL همراه هستند که فرسودگی (exhaustion) نامیده می‌شود و اجازه می‌دهد ویروس‌ها، باقی بمانند.*** مطالعات در مورد عفونت مزمن با LCMV در موش‌ها نشان داد که این نوع کمبود ایمنی ممکن است ناشی از تحریک آنتی‌ژنی مداوم باشد که منجر به افزایش بیان پذیرنده‌های مهاری سلول T، نظیر PD-1 (programmed death 1) می‌شود (شکل ۳-۱۱ را ببینید). شواهدی مبنی بر فرسودگی سلول $CD8^+$ T در عفونت‌های ویروسی مزمن در انسان‌ها، نظیر HIV و عفونت ویروس هپاتیت وجود دارد. اهمیت فیزیولوژیک مهار سلول T به واسطهٔ PD-1، احتمالاً محدود کردن پاتولوژی ایجاد شده توسط پاسخ‌های ایمنی قوی به ویروس‌ها می‌باشد.

- ***ویروس‌ها ممکن است سلول‌های صلاحیت‌دار***



شکل ۱۱-۱۶. مکانیسم‌هایی که توسط آنها ویروس‌ها شناسایی توسط سلول‌های T $CD8^+$ و سلول‌های NK را مهار می‌کنند. مسیر عرضه آنتی‌ژن توسط کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس I نشان داده شده است، همراه با مثال‌هایی از ویروس‌هایی که مراحل مختلف این مسیر را متوقف می‌کنند. علاوه بر مداخله در شناسایی توسط سلول‌های T $CD8^+$، برخی از ویروس‌ها مولکول‌های MHC تله (decoy) تولید می‌کنند که پذیرنده‌های مهاری سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK cells) را درگیر می‌کنند. CMV، cytomegalovirus؛ CTL، cytotoxic T lymphocyte؛ EBV، Epstein-Barr virus؛ ER، endoplasmic reticulum؛ HSV، herpes simplex virus؛ TAP، transporter associated with antigen processing.

ایمنی را آلوده و نابود یا غیرفعال کنند. نمونه بارز این پدیده، HIV است که از طریق آلوده‌کردن و حذف سلول‌های T $CD4^+$ به حیات خود ادامه می‌دهد و می‌دانیم که این سلول‌ها القاءکننده‌های اصلی پاسخ‌های ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند.

ایمنی در برابر انگل‌ها

انگل‌ها شامل پروتوزوآی تک‌سلولی، کرم‌های چند سلولی پیچیده (helminths) و انگل‌های خارج بدن (ectoparasites) (مانند کنه‌ها و مایت‌ها) هستند. عفونت‌های انگلی مشکلات اصلی سلامت در کشورهای با درآمد پایین می‌باشند. تخمین زده می‌شود که تقریباً ۳۰٪ جمعیت جهان از آلودگی‌های انگلی رنج می‌برند. سالانه تقریباً ۲۰۰ میلیون مورد جدید مالاریا و تقریباً ۴۰۰,۰۰۰ مرگ در سراسر جهان وجود دارد. عظمت این مشکل بهداشت عمومی، علت اصلی توجه زیاد به ایمنی در برابر انگل‌ها و به وجود آمدن ایمونوپارازیتولوژی به عنوان یک شاخهٔ مجزا از ایمونولوژی می‌باشد.

بسیاری از انگل‌ها چرخهٔ زندگی پیچیده‌ای را می‌گذرانند که بخشی از آن در انسان‌ها (یا سایر مهره‌داران) و بخش دیگر آن در میزبان‌های حد واسط نظیر مگس‌ها، کنه‌ها و حلزون‌ها سپری می‌گردد. انسان‌ها معمولاً توسط نیش میزبان حدواسط آلوده یا قرارگرفتن در محیط خاص مشترک با آنها آلوده می‌شوند. برای نمونه، مالاریا و تریپانوزومیازیس از طریق نیش حشرات منتقل می‌شوند و شیستوزومیازیس از طریق تماس با آب‌هایی که حلزون‌های آلوده در آنها زندگی می‌کنند، منتقل می‌گردد. بسیاری از عفونت‌های انگلی، به دلیل ضعف ایمنی ذاتی و توانایی انگل‌ها برای فرار یا مقاومت در برابر حذف توسط پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، مزمن هستند. علاوه بر این، اکثر داروهای ضدانگل در کشتن ارگانیسم‌ها کارایی ندارند. افرادی که در مناطق اندمیک زندگی می‌کنند به سبب تماس مداوم، مکرراً به شیمی‌درمانی

نیاز پیدا می‌کنند، اما این امر به دلیل هزینهٔ بالا و مشکلات حمل و نقل غیرممکن می‌باشد.

ایمنی ذاتی در برابر انگل‌ها

اگرچه نشان داده شده است که انواع انگل‌های تک‌یاخته‌ای و کرمی می‌توانند مکانیسم‌های مختلف ایمنی ذاتی را فعال کنند، ولی اغلب توانایی بقاء و تکثیر در بدن میزبان را دارند زیرا به خوبی برای مقاومت در برابر مکانیسم‌های دفاعی میزبان سازگاری پیدا کرده‌اند. مهمترین پاسخ ایمنی ذاتی در تک‌یاخته‌ها فاگوسیتوز است ولی بسیاری از آنها در برابر کشته‌شدن توسط فاگوسیت‌ها مقاومت نشان می‌دهند و حتی ممکن است در درون ماکروفاژها تکثیر پیدا کنند. بعضی تک‌یاخته‌ها، مولکول‌های سطحی را بارز می‌کنند که توسط TLRها شناسایی شده و فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند. گونه‌های پلاسمودیوم (تک‌یاخته‌های ایجادکننده مالاریا)، توکسوپلاسما گوندی (عامل توکسوپلاسموز)، و گونه‌های کریپتوسپوریدیوم (انگل اصلی ایجادکننده اسهال در افراد آلوده به HIV) همگی گلیکولیپیدهایی را بارز می‌کنند که می‌توانند TLR2 و TLR4 را فعال کنند. ائوزینوفیل‌ها از طریق آزادسازی محتویات گرانولی‌شان که قادر به تخریب پوشش کرم‌ها می‌باشد، در پاسخ ذاتی به کرم‌ها مشارکت می‌کنند. فاگوسیت‌ها، انگلهای کرمی را نیز مورد حمله قرار می‌دهند و مواد میکروب‌کشی ترشح می‌کنند تا ارگانیسم‌ها را از بین ببرند. اگرچه بسیاری از کرم‌ها، پوشش سفتی دارند که آنها را نسبت به مکانیسم‌های سلول‌کشی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مقاوم می‌کند و به اندازه‌ای بزرگ هستند که توسط این فاگوسیت‌ها قابل بلع نیستند. برخی از تک‌یاخته‌ای‌ها وکرم‌ها مسیر فرعی کمپلمان را فعال می‌کنند، ولی آنها استراتژی‌های مؤثری را نیز برای فرار از سیستم کمپلمان تکامل داده‌اند.

ایمنی آداپتیو در برابر انگل‌ها

تک‌یاخته‌های مختلف و کرم‌ها از لحاظ ویژگی‌های ساختاری و بیوشیمیایی، چرخهٔ زندگی و مکانیسم‌های بیماریزایی تنوع زیادی دارند. بنابراین جای تعجب نیست که انگل‌های مختلف پاسخ‌های ایمنی آداپتیو (اختصاصی) متفاوتی را برمی‌انگیزند (جدول ۴-۱۶). بعضی تک‌یاخته‌های بیماریزا به گونه‌ای تکامل یافته‌اند که در داخل سلول‌های میزبان به بقاء خود ادامه می‌دهند، از این رو مکانیسم‌های حفاظتی در برابر این ارگانیسم‌ها شبیه همان مکانیسم‌هایی هستند که موجب حذف باکتری‌های درون سلولی و ویروس‌ها می‌گردند. برخلاف آن، متازوآها (metazoa) نظیر کرم‌ها در بافت‌های خارج سلولی زنده می‌مانند و حذف آنها اغلب به انواع خاصی از پاسخ‌های آنتی‌بادی بستگی دارد.

مکانیسم دفاعی اصلی علیه تک‌یاخته‌هایی که در درون ماکروفاژها زندگی می‌کنند، ایمنی سلولی به ویژه فعال‌شدن ماکروفاژها توسط سایتوکاین‌های مشتق از سلولهای Th1 است. آلودگی موش‌ها با ***لیشمانیا ماژور***، تک‌یاخته‌ای که درون اندوزوم‌های ماکروفاژها زندگی می‌کند، نشان می‌دهد چگونه مقاومت یا استعداد در برابر بیماری با برتری پاسخ‌های Th1 یا Th2 تعیین می‌شود (شکل ۱۲-۱۶). مقاومت در برابر عفونت با فعال‌شدن سلول‌های Th1 اختصاصی ***لیشمانیا*** همراه است که IFN-γ تولید می‌کنند و در نتیجه ماکروفاژها را فعال می‌نمایند تا انگل‌های درون سلولی را از بین ببرند. برعکس، در صورتی که این تک‌یاخته سلول‌های Th2 را فعال کند به علت مهار فعال‌سازی کلاسیک ماکروفاژ توسط سایتوکاین‌های Th2، بقای انگل افزایش می‌یابد و ضایعات وخیم‌تر می‌شوند. اکثر سویه‌های خالص موش‌ها به عفونت با ***L. ماژور*** مقاوم هستند ولی موش خالص BALB/c و بعضی سویه‌های مرتبط از موش‌ها بسیار مستعد می‌باشند و اگر با دوز بالایی از انگل آلوده شوند، خواهند مرد. سویه‌های مقاوم در پاسخ به آنتی‌ژن‌های لیشمانیا مقدار زیادی IFN-γ می‌سازند، در حالی که سویه‌هایی که به لیشمانیازیس کشنده حساس هستند در پاسخ به این انگل مقدار بیشتری IL-4 تولید می‌کنند. تقویت پاسخ Th1 یا مهار پاسخ Th2 در سویه‌های حساس، مقاومت آنها را به عفونت افزایش می‌دهد. مکانیسم‌های این تفاوت‌های چشمگیر بین گونه‌های موشی مشخص نشده است.

تک‌یاخته‌هایی که در درون سلول‌های مختلف میزبان تکثیر پیدا می‌کنند و این سلول‌ها را نابود می‌سازند، همانند ویروس‌های سایتوپاتیک، پاسخ‌های آنتی‌بادی و CTL اختصاصی را برمی‌انگیزند. انگل مالاریا نمونه‌ای از این

جدول ۴-۱۶. پاسخ‌های ایمنی در برابر انگل‌های بیماریزا[a]

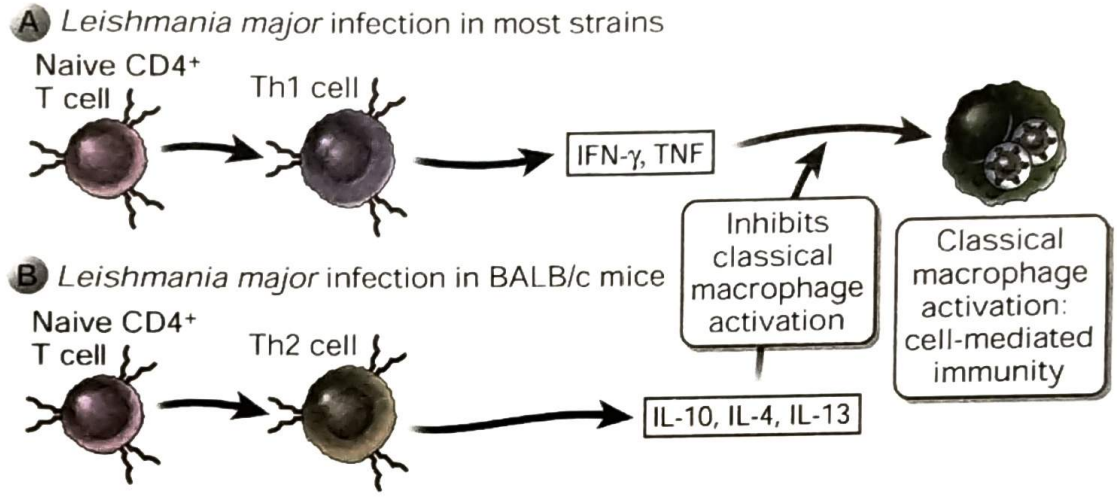
انگل	بیماری‌ها	مکانیسم‌های اصلی ایمنی حفاظتی
پروتوزوآ (تک‌یاخته)		
گونه‌های پلاسمودیوم	مالاریا	آنتی‌بادی‌ها و لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$
لیشمانیا دونوانی	لیشمانیوزیس (جلدی - مخاطی، منتشر)	سلول‌های Th1 $CD4^+$ ماکروفاژها را برای کشتن انگل‌های فاگوسیتوزشده، فعال می‌سازند
تریپانوزوم بروسئی	تریپانوزومیازیس آفریقایی	آنتی‌بادی‌ها
انتامبا هیستولیتیکا	آمیبیاز	آنتی‌بادی‌ها، فاگوسیتوز
متازوآ (پرسلولی)		
گونه‌های شیستوزوما	شیستوزومیازیس	کشتن توسط ائوزینوفیل‌ها، ماکروفاژها
فیلاریا (نظیر وشریا بانکروفتی)	فیلاریازیس	ایمنی سلولی، نقش آنتی‌بادی‌ها؟

a. نمونه‌های گزینش شده از انگل‌ها و پاسخ‌های ایمنی به آنها ذکر شده‌اند.

ارگانیسم‌ها است که به صورت عمده در طول زندگی خود در گلبول‌های قرمز و هپاتوسیت‌ها قرار دارد. سال‌ها تصور می‌شد که آنتی‌بادی‌ها مکانیسم حفاظتی اصلی علیه مالاریا هستند و تلاش‌های اولیه برای واکسیناسیون علیه این عفونت، روی تولید آنتی‌بادی متمرکز شده بود. در حال حاضر مشخص شده است که پاسخ CTL علیه انگل‌های موجود در هپاتوسیت‌ها روند دفاعی مهمی علیه انتشار این تک‌یاختهٔ درون سلولی می‌باشد. مشخص شده است که IFN-γ در بسیاری از عفونت‌های تک‌یاخته‌ای مانند مالاریا، توکسوپلاسموز و کریپتوسپوریدیوز نقش حفاظتی دارد.

دفاع بر علیه بسیاری از عفونت‌های کرمی با فعال‌شدن سلول‌های Th2 و در نتیجه تولید آنتی‌بادی‌های IgE و فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها انجام می‌شود. کرم‌ها تمایز سلول‌های T بکر $CD4^+$ به زیرگروه سلول‌های Th2 ترشح‌کننده IL-4 و IL-5 را تحریک می‌کنند. IL-4 تولید IgE را تحریک می‌کند که به پذیرنده Fcε ماست‌سل‌ها متصل می‌شود و IL-5 ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند. عملکرد توأم ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها منجر به حذف انگل‌ها از روده می‌شود، اگرچه این که آنها چگونه این کار را انجام می‌دهند، به طور دقیق مشخص نشده است. حذف برخی از نماتودهای روده‌ای ممکن است به دلیل مکانیسم‌های وابسته به Th2 باشد که به IgE نیاز ندارند مانند افزایش تولید موکوس و افزایش حرکات دودی روده‌ای که توسط سایتوکاین‌های Th2 ایجاد می‌شوند.

پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بر علیه انگل‌ها نیز می‌توانند موجب آسیب بافتی شوند. برخی از انگل‌ها و فرآورده‌های آنها پاسخ‌های گرانولومایی همراه با فیبروز ایجاد می‌کنند. تخم‌های *شیستوزوما مانسونی* ***(Schistosoma mansoni)*** در کبد باقی می‌مانند و سلول‌های T $CD4^+$ را تحریک می‌کنند و آنها نیز به نوبهٔ خود باعث فعال‌شدن ماکروفاژها و ایجاد واکنش‌های DTH می‌شوند. واکنش‌های DTH منجر به تشکیل گرانولوم در اطراف تخم‌ها می‌گردند. یک جنبه غیرمعمول این گرانولوماها، به ویژه در موش، همراهی با پاسخ‌های Th2 می‌باشد (به یاد آورید که گرانولوماها عمدتاً، توسط پاسخ‌های Th1 بر علیه آنتی‌ژن‌های پایدار القاء می‌شوند، فصل ۱۹ را ببینید). چنین گرانولوماهای القاء شده توسط Th2، تخم‌های شیستوزوم را دربرمی‌گیرند، اما فیبروز شدیدی که به همراه این پاسخ ایمنی سلولی مزمن به وجود می‌آید؛ باعث سیروز، اختلال در جریان خون سیاهرگی در کبد و پرفشاری ورید باب می‌گردد. در فیلاریازیس لنفاوی، قرارگرفتن انگل‌ها در رگ‌های لنفاوی موجب آغاز پاسخ‌های ایمنی سلولی مزمن و در نهایت ایجاد فیبروز می‌شود که منجر به انسداد رگ‌های لنفاوی و لنفادم (lymphedema) شدید می‌گردد. آلودگی‌های مزمن و پایدار انگلی اغلب با تشکیل



شکل ۱۲-۱۶. نقش سلول‌های T و سایتوکاین‌ها در تعیین پیامد عفونت. لنفوسیت‌های T $CD4^+$ بکر با تمایز به سمت سلول‌های Th1 فاگوسیت‌ها را برای کشتن میکروب‌های بلعیده‌شده، تحریک می‌نمایند و در صورت تمایز به سمت سلول‌های Th2 فعال‌شدن مسیر کلاسیک ماکروفاژها مهار می‌شود. تعادل مابین این دو زیرگروه سلول T نتیجه عفونت را تحت تأثیر قرار می‌دهد، چنانکه در عفونت با لیشمانیا در موش نشان داده شده است – اکثر نژادهای موشی پاسخ‌های Th1 علیه انگل ایجاد می‌کنند و ارگانیسم‌ها را به طور مؤثری پاکسازی می‌کنند اما موش BALB/c پاسخ‌های قوی Th2 ایجاد کرده و تسلیم عفونت می‌شود. IFN، اینترفرون؛ IL، اینترلوکین؛ TNF، فاکتور نکروز کنندهٔ تومور.

جدول ۵-۱۶. مکانیسم‌های گریز انگل‌ها از سیستم ایمنی

مکانیزم گریز از ایمنی	مثال
تغییرات آنتی‌ژنی	تریپانوزوم، پلاسمودیوم
مقاومت اکتسابی در برابر کمپلمان، لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک	شیستوزوم‌ها
مهار پاسخ‌های ایمنی میزبان	فیلاریا (ثانویه به انسداد عروق لنفاوی)، تریپانوزوم
ریزش آنتی‌ژنی	انتاموبا

کمپلکس‌هایی از آنتی‌ژن‌های انگلی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی همراه هستند. رسوب این کمپلکس‌ها در رگ‌های خونی و گلومرول‌های کلیه به ترتیب باعث ایجاد واسکولیت و نفریت می‌شوند (فصل ۱۹ را ببینید). بیماری کمپلکس ایمنی عارضه‌ای است که در شیستوزومیازیس و مالاریا مشاهده می‌شود.

گریز انگل‌ها از ایمنی

انگل‌ها با کاهش ایمنی‌زایی خود و نیز مهار پاسخ‌های ایمنی میزبان، از گزند ایمنی حفاظتی فرار می‌کنند. در انگل‌های مختلف، مکانیسم‌های کاملاً مؤثری برای مقاومت در برابر ایمنی به وجود آمده است (جدول ۵-۱۶).

- انگل‌ها در طی چرخهٔ زندگی خود در بدن میزبان‌های مهره‌دار، آنتی‌ژن‌های سطحی خود را تغییر می‌دهند. دو نوع از این تغییرات آنتی‌ژنی به خوبی شناخته شده‌اند. نوع اول شامل تغییراتی است که در هر مرحله از چرخهٔ زندگی در بروز آنتی‌ژن‌ها رخ می‌دهد، به طوری که مراحل بلوغ یافتهٔ بافتی انگل‌ها آنتی‌ژن‌های متفاوتی را نسبت به مراحل عفونت‌زا تولید می‌کنند. برای نمونه، مرحلهٔ اسپوروزوئیتی عفونت‌زای انگل‌های مالاریا از لحاظ آنتی‌ژنی با مروزوئیت‌هایی که در بدن میزبان اقامت دارند و مسئول عفونت مزمن هستند، تفاوت دارند. به محض این که سیستم ایمنی نسبت به عفونت با اسپوروزوئیت پاسخ می‌دهد، انگل تمایز پیدا کرده و با بروز آنتی‌ژن‌های جدید، دیگر هدفی برای نابودشدن توسط سیستم ایمنی به شمار نمی‌آید. بارزترین مثال تغییر آنتی‌ژنی در انگل‌ها، تغییرات مداومی است که در آنتی‌ژن‌های سطحی اصلی تریپانوزوم‌های آفریقائی نظیر *تریپانوزوم بروسئی* (Trypanosoma brucei) و

تریپانوزوم رودزینس (Trypanosoma rhodesiense) دیده می‌شوند. تغییرات آنتی‌ژنی مداوم در تریپانوزوم‌ها عمدتاً ناشی از تغییراتی است که در بروز ژن‌های کدکنندهٔ آنتی‌ژن سطحی اصلی رخ می‌دهند. در افراد آلوده در دوره‌هایی موج مانند انگل‌ها در خون ظاهر می‌شوند و در هر دوره، انگل‌ها از یک نوع آنتی‌ژن سطحی خاص استفاده می‌کنند که با آنتی‌ژن دورهٔ قبلی تفاوت دارد. به این ترتیب، به محض اینکه میزبان علیه انگل، آنتی‌بادی تولید می‌کند ارگانیسمی ظاهر می‌شود که از لحاظ آنتی‌ژنی متفاوت می‌باشد. در طی یک عفونت منفرد ممکن است بیش از یکصد عدد از چنین موج‌های پارازیتمی رخ دهند. یکی از پیامدهای تغییر آنتی‌ژنی در انگل‌ها آن است که نمی‌توان افراد را به طور مؤثری در برابر این عفونت‌ها واکسینه کرد.

- انگل‌ها طی اقامت در بدن میزبان‌های مهره‌دار نسبت به مکانیسم‌های اجرایی سیستم ایمنی مقاوم می‌شوند. شاید بهترین نمونه لاروهای شیستوزوما باشند که به ریه‌های حیوانات آلوده مهاجرت می‌کنند و در جریان این مهاجرت پوششی به دور خود می‌کشند که در برابر تخریب به وسیلهٔ کمپلمان و CTLها مقاوم می‌باشد.
- انگل‌های تک‌یاخته‌ای خود را از سیستم ایمنی مخفی می‌کنند و برای این منظور یا در درون سلول‌های میزبان زندگی می‌کنند و یا کیست‌هایی ایجاد می‌نمایند که در برابر مکانیسم‌های اجرایی سیستم ایمنی مقاوم هستند. بعضی از انگل‌های کرمی در مجرای روده ساکن می‌شوند و از دید مکانیسم‌های اجرایی ایمنی سلولی مخفی می‌مانند. همچنین پوشش آنتی‌ژنی انگل‌ها به طور خود به خودی یا پس از اتصال به آنتی‌بادی اختصاصی جدا می‌شود. ریزش آنتی‌ژن‌ها، انگل‌ها را نسبت به حمله بعدی توسط آنتی‌بادی مقاوم می‌سازد. انتاموبا هیستولیتیکا انگل تک‌یاخته‌ای است که آنتی‌ژن‌ها را از دست داده و هم‌چنین در لومن روده بزرگ به کیست تبدیل می‌شود.
- انگل‌ها پاسخ‌های ایمنی میزبان را با مکانیسم‌های متعددی مهار می‌کنند. در شیستوزومیازیس شدید کبد و طحال و در عفونت‌های فیلاریایی، آنرژی سلول‌های T در برابر آنتی‌ژن‌های انگلی مشاهده شده است. مکانیسم‌های عدم پاسخ‌دهی ایمونولوژیک در این عفونت‌ها به خوبی شناخته نشده است. در فیلاریازیس لنفاوی، آلودگی گره‌های لنفی همراه با تخریب ساختاری همراه آن در ایجاد اختلال در سیستم ایمنی مشارکت می‌کنند. بعضی انگل‌ها، نظیر لیشمانیا، تکامل سلول‌های T تنظیمی را تحریک می‌کنند. این سلول‌های T، به اندازه‌ای پاسخ ایمنی را سرکوب می‌کنند که به عفونت انگلی اجازه تداوم داشتن می‌دهند. در مالاریا و تریپانوزومیازیس آفریقائی، سرکوب غیراختصاصی‌تر و عمومی‌تر سیستم ایمنی مشاهده می‌شود. این نقص ایمنی به علت تولید سایتوکاین‌های ایمونوساپرسیو توسط ماکروفاژهای فعال شده و سلول‌های T و نیز نقص در فعال‌شدن سلول‌های T به وجود می‌آید.

مشکلاتی که آلودگی‌های انگلی برای بهداشت و توسعهٔ اقتصادی ایجاد کرده‌اند، بسیار آسیب‌رسان است. تلاش برای ساخت واکسن‌های مؤثر بر علیه این عفونت‌ها سالهاست که به طور فعال ادامه دارد. اگرچه پیشرفت در این زمینه کند بوده است، اما روشن شدن مکانیسم‌های اساسی پاسخ‌های ایمنی در برابر انگل‌ها و نیز مکانیسم‌های گریز ایمنی در انگل‌ها، امیدهای فراوانی برای آینده پدید آورده است.

استراتژی‌های ساخت واکسن

شاید بتوان ظهور ایمونولوژی به عنوان یک علم را از زمان واکسیناسیون موفقیت‌آمیزی دانست که ادوارد جنر در سال ۱۷۹۶ علیه آبله انجام داد. اهمیّت ایمونیزاسیون پروفیلاکتیک علیه بیماری‌های عفونی با این واقعیت که برنامه‌های جهانی واکسیناسیون به ریشه‌کنی کامل یا تقریباً کامل بسیاری از این بیماری‌ها در بسیاری از کشورها منجر گشته، به خوبی آشکار شده است (جدول ۱-۱ را ببینید). اصول اساسی واکسیناسیون شامل تجویز شکل کشته‌شده یا تخفیف حدت یافته عامل عفونی، یا بخشی از میکروب است که بیماری ایجاد نمی‌کند اما پاسخ ایمنی را برمی‌انگیزد که در برابر میکروب پاتوژنیک زنده حفاظت ایجاد می‌کند.

موفقیت واکسیناسیون در ریشه‌کن کردن بیماری‌های عفونی، به خصوصیات مختلف میکروب‌ها بستگی دارد.

واکسن‌ها زمانی مؤثرترین هستند که عامل عفونی، حالت نهفتگی ایجاد نکند، دچار تغییر آنتی‌ژنیک نشود و با پاسخ‌های ایمنی میزبان، تداخل ایجاد نکند. واکسیناسیون مؤثر بر علیه میکروب‌هایی نظیر HIV، دشوار است زیرا عفونت نهفته ایجاد کرده، بسیار متغیرند و ایمنی میزبان را مهار می‌کنند. همچنین واکسن‌ها، بر علیه عفونت‌هایی که محدود به میزبان انسانی هستند و مخازن حیوانی ندارند، بسیار مؤثرند.

غالب واکسن‌هایی که امروزه استفاده می‌شوند از طریق القای ایمنی هومورال عمل می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها تنها مکانیسم ایمنی هستند که با خنثی‌کردن و پاک‌کردن میکروب‌ها قبل از استقرار در میزبان، از عفونت پیشگیری می‌کنند. بهترین واکسن‌ها آنهایی هستند که باعث تولید پلاسماسل‌های با عمر طولانی و تولیدکننده آنتی‌بادی با میل پیوندی بالا و هم‌چنین سلول‌های B خاطره می‌شوند. این بخش از پاسخ‌های ایمنی هومورال به بهترین نحو با واکنش مراکز زایگر (فصل ۱۲ را ببینید) القاء می‌شود که نیازمند کمک سلول‌های $T\ CD4^+$ یاریگر فولیکولی (Tfh) اختصاصی آنتی‌ژن‌های پروتئینی است.

تولید واکسن‌های مؤثر در مقابل بسیاری از عفونت‌های مهم، با چالش‌های جدی روبه‌رو است. ارتباط ایمونولوژیکی حفاظت (immunologic correlates of protection) اغلب به خوبی تعریف نشده است. سؤالات اساسی در خصوص چگونگی تحریک حداکثری خاطرهٔ طولانی‌مدت، سلول‌های Tfh مؤثر و پلاسماسل‌های با طول عمر طولانی بی‌پاسخ مانده است. تجربهٔ بالینی به ما آموخته است که طول عمر محافظت حاصل از واکسن بسیار متغیر می‌باشد، به طوری که محافظت حاصل از واکسن‌های آنتی‌ژن هپاتیت B برای تمام عمر باقی می‌ماند در حالی که محافظت حاصل از بسیاری واکسن‌های دیگر کاملاً کوتاه‌مدت می‌باشد. دلایل این تفاوت اساسی مشخص نشده است. امید می‌رود که ادامهٔ پیشرفت‌ها در ایمونولوژی پایه و در روش‌های بررسی پاسخ‌های ایمنی در انسان، منجر به پاسخگویی به این پرسش‌ها شود؛ به طوری که تولید واکسن‌ها را بر پایهٔ محکمی از مکانیسم‌ها و درک پایه قرار دهد.

در بخش بعدی، روش‌های به کار رفته برای واکسیناسیون (جدول ۶-۱۶) و مزایا و معایب اصلی آنها را به طور خلاصه بیان خواهیم کرد.

جدول ۶-۱۶. رویکردهای مربوط به واکسن[a]

نوع واکسن	مثال
باکتری زنده ضعیف‌شده یا کشته‌شده	BCG، وبا
ویروس زنده ضعیف‌شده یا کشته شده	پولیو، آنفلوانزا، هاری
واکسن زیرواحد (آنتی‌ژنی)	توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری
واکسن کونژوگه	هموفیلوس آنفلوانزا، پنوموکوک
واکسن صناعی	هپاتیت (پروتئین‌های نوترکیب)
ناقل‌های ویروسی	کارآزمایی‌های بالینی پروتئین spike از SARS-CoV-2 انسانی که توسط وکتورهای آدنوویروسی انسان و شامپانزه ساخته شده است
واکسن‌های DNA	کارآزمایی بالینی برای چندین عفونت در حال انجام است
واکسن‌های mRNA	تأیید شده برای COVID-19

a. این جدول نمونه‌ای از واکسن‌هایی که از دسامبر ۲۰۲۰ در حال استفاده هستند، را فهرست کرده است.

واکسن‌های باکتریایی و ویروسی ضعیف‌شده و غیرفعال

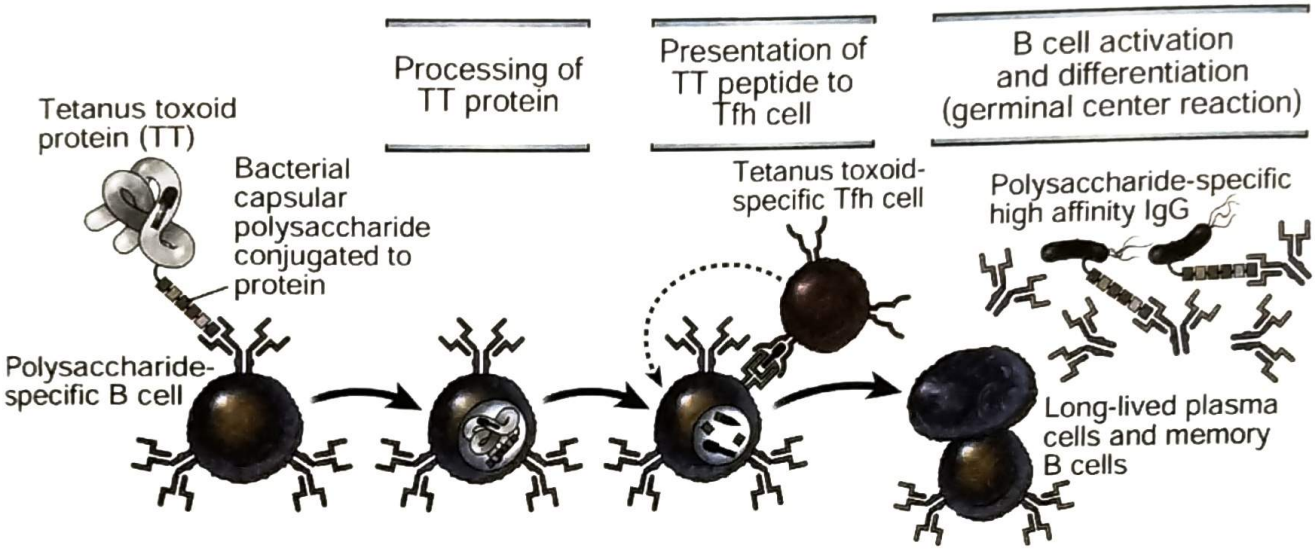
برخی از اولین (نسل اول) و مؤثرترین واکسن‌ها حاوی میکروب‌های کامل هستند که تحت شرایطی قرار گرفته‌اند که کشته یا تضعیف شده‌اند، بنابراین دیگر نمی‌توانند بیماری ایجاد کنند در حالی که ایمنی‌زایی آنها حفظ می‌شود. مزیت مهم واکسن‌های میکروبی ضعیف‌شده آن است که این واکسن‌ها بسیاری از پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو (ایمنی هومورال و سلولی) مربوط به میکروب بیماری‌زای اصلی را برمی‌انگیزند و بنابراین واکسن‌های ایده‌آلی برای ایجاد ایمنی حفاظتی هستند. باکتری‌های زنده ضعیف‌شده برای نخستین بار توسط لوئی پاستور برای ایجاد ایمنی اختصاصی به کار رفتند. واکسن‌های باکتریایی ضعیف‌شده یا کشته شده که در حال حاضر کاربرد دارند، معمولاً مصونیت محدودی

ایجاد می‌کنند و برای دورهٔ نسبتاً کوتاهی مؤثر هستند. واکسن‌های ویروسی زنده ضعیف‌شده معمولاً مؤثرتر هستند که سه نمونهٔ بسیار خوب آنها فلج اطفال، سرخک و تب زرد می‌باشند. اولین روش ساخت ویروس‌های ضعیف‌شده، پاساژ مکرر در محیط کشت سلولی بود. اخیراً برای این منظور موتانت‌های حساس به حرارت و موتانت‌های حذف ژنی به منظور ساخت ویروس‌های ضعیف شده تولید شده‌اند. واکسن‌های ویروسی اغلب ایمنی اختصاصی طولانی‌مدت ایجاد می‌کنند و به همین دلیل ایمونیزاسیون در دوران کودکی برای محافظت در تمامی طول عمر فرد کافی می‌باشد. مهمترین موضوع در ارتباط با واکسن‌های تخفیف حدت یافته باکتریایی یا ویروسی بی‌خطربودن آن است. واکسن زندهٔ ضعیف شدهٔ فلج اطفال خوراکی تقریباً این بیماری را ریشه‌کن کرده است، اما در موارد نادری ویروس در واکسن مجدداً فعال شده و خودش باعث فلج ناشی از ویروس پولیو می‌شود. در واقع مشکلی که در کنار موفقیت جهانی واکسیناسیون ایجاد شده، این است که بیماری‌های ایجاد شده به وسیله واکسن، هر چند به ندرت اتفاق بیافتند، می‌توانند بسیار شایع‌تر از ابتلاء بیماری به طور طبیعی باشند. برای حل این مشکل بالقوه احتمالاً باید از طریق بازگشت به استفاده از ویروس کشته شده به منظور تکمیل برنامهٔ ریشه‌کنی بیماری اقدام شود.

یک واکسن غیرفعال شده پرمصرف که اهمیت زیادی در سلامت عمومی دارد واکسن آنفلوانزا است. ویروس‌های آنفلوانزای کشت داده شده در تخم‌مرغ در دو نوع از واکسن‌ها به کار می‌روند. شایع‌ترین نوع واکسن نوع غیرفعال شدهٔ تری‌والان (کشته شده) است که در واکسن آنفلوانزا (flu shot) به صورت داخل عضلانی تزریق می‌شود. سه نوع از سویه‌های آنفلوانزا که اغلب افراد با آنها مواجه می‌شوند هر ساله انتخاب می‌شوند و در این واکسن گنجانده می‌شوند. نوع دوم واکسن آنفلوانزا همان سه سویه را دارد اما واکسن از ویروس‌های زنده تخفیف حدت یافته ساخته شده و به صورت اسپری بینی استفاده می‌شود. دو مورد از محدودیت‌های اصلی واکسن‌های آنفلوانزای موجود این است که آنها آنتی‌بادی‌های خنثی کننده با وسیع‌الطیف که چندین سویهٔ ویروسی را شناسایی کنند، القا نمی‌کنند و محافظت به واسطهٔ آنتی‌بادی کوتاه‌مدت می‌باشد.

واکسن‌های تهیه‌شده از آنتی‌ژن خالص‌شده (یا زیرواحد)

این واکسن‌های نسل دوم به منظور رفع مشکل سالم بودن (safety) که با میکروب‌های ضعیف شده همراه است، تولید شدند. واکسن‌های زیرواحد (subunit) در واقع آنتی‌ژن‌های خالص‌شده از میکروب‌ها یا سموم غیرفعال شده هستند و معمولاً همراه با یک مادهٔ ادجوان تجویز می‌شوند. یکی از موارد استفادهٔ مؤثر از آنتی‌ژن‌های خالص شده به عنوان واکسن، جلوگیری از بیماری‌هایی است که توسط سموم باکتری‌ها ایجاد می‌شوند. توکسین‌ها را می‌توان بدون صدمه به قدرت ایمنی‌زایی آنها بی‌اثر نمود و چنین «توکسوئیدهایی» پاسخ‌های آنتی‌بادی قوی ایجاد می‌کنند. دیفتری و کزاز دو نمونه از عفونت‌هایی هستند که عوارض تهدید کننده حیات آنها از طریق ایمونیزاسیون کودکان با توکسوئیدهای آنها تا حد زیادی کنترل شده‌اند. برای مقابله با پنوموکوک و *هموفیلوس آنفلوانزا* از واکسن‌هایی استفاده می‌شود که از آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی باکتری‌ها تشکیل شده‌اند. از آنجا که پلی‌ساکاریدها، آنتی‌ژن‌های مستقل از T هستند، تمایل دارند تا پاسخ‌های آنتی‌بادی با میل پیوندی پایین تولید نمایند و ایمونوژن‌های ضعیفی در نوزادان هستند (نوزادان، پاسخ آنتی‌بادی مستقل از سلول T قویی را ایجاد نمی‌کنند). برای تولید آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا در برابر آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی، حتی در نوزادان می‌توان آنها را به آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل کرد تا «**واکسن‌های کونژوگه**» حاصل شوند (شکل ۱۳-۱۶). این واکسن‌ها سلول‌های T یاریگر را برای تحریک واکنش‌های مرکز زایگر برمی‌انگیزند، اتفاقی که با واکسن‌های پلی‌ساکاریدی ساده رخ نمی‌دهد. این نوع واکسن‌ها، نظیر کونژوگه حامل ـ هاپتن عمل کرده و کاربرد عملی از اصل همکاری بین سلول‌های T-B را نشان می‌دهند (فصل ۱۲ را ببینید). واکسن‌های ***هموفیلوس آنفلوانزا، پنوموکوک و مننگوکوک*** که اخیراً به کار می‌روند، واکسن‌های کونژوگه هستند. واکسن‌های پروتئینی خالص‌شده پاسخ سلول‌های T یاریگر و آنتی‌بادی‌ها را تحریک می‌کنند ولی CTLهای قوی به وجود نمی‌آورند. علت ضعیف‌بودن پاسخ CTL آن است که پروتئین‌های (و پپتیدهای) برون‌زاد معمولاً وارد مسیر MHC کلاس II عرضهٔ آنتی‌ژن می‌شوند (به جز در شرایط خاص



شکل ۱۳-۱۶. واکسن‌های کونژوگه. کونژوگه‌های پلی‌ساکاریدهای باکتریایی و یک حامل پروتئینی (در این مورد، توکسوئید کزاز [TT]) پاسخ‌های قوی آنتی‌بادی با میل پیوندی بالا ایجاد می‌کنند زیرا حامل پروتئینی، موجب فراخوانی سلول‌های T یاریگر را به درون واکنش می‌شود. توجه داشته باشید که آنتی‌بادی تولید شده، اختصاصی برای پلی‌ساکارید می‌باشد. IgG، Immunoglobulin G؛ Tfh، T follicular helper.

عرضهٔ متقاطع [cross-presentation]). در نتیجه این پروتئین‌ها به وسیلهٔ سلول‌های $CD8^+$ T محدود به کلاس I به طور مؤثر مورد شناسایی قرار نمی‌گیرند.

واکسن‌های تهیه‌شده از آنتی‌ژن سنتتیک (صناعی)

شناسایی آنتی‌ژن‌ها یا اپی‌توپ‌هایی از آنتی‌ژن‌های میکروبی که بیشترین ایمنی‌زایی را دارند، سنتز آنها در آزمایشگاه و استفاده از آنتی‌ژن‌های سنتتیک به عنوان واکسن یکی از اهداف تحقیقات در زمینهٔ واکسن‌ها بوده است. امروزه می‌توان از طریق اطلاعات توالی نوکلئوتیدی به توالی‌های پروتئینی آنتی‌ژن‌های میکروبی دست یافت و همچنین با استفاده از تکنولوژی DNA نوترکیب مقدار زیادی پروتئین تهیه کرد. واکسن‌های حاوی آنتی‌ژن‌های حاصل از DNA نوترکیب، در حال حاضر برای ویروس هپاتیت B و HPV به کار می‌روند. در مورد واکسن پر مصرف HPV که برای جلوگیری از سرطان‌های ایجاد شده توسط ویروس تولید شدند، پروتئین‌های نوترکیب چهار سویه ویروسی (HPV6, 11, 16, 18) در مخمر تولید شده و با ادجوانت همراه شده‌اند. HPV نوع ۶ و ۱۱ علل شایع زگیل هستند و HPV نوع ۱۶ و ۱۸ سویه‌هایی هستند که غالباً با سرطان گردن رحم مرتبط می‌باشند.

واکسن‌های ویروسی زنده شامل ویروس‌های نوترکیب

یک روش دیگر برای ساخت واکسن، وارد نمودن ژن‌های کدکنندهٔ آنتی‌ژن‌های میکروبی به داخل ویروس غیر سایتوپاتیک و آلوده ساختن افراد با این ویروس است. بدین ترتیب ویروس در فرد تلقیح شده به عنوان منبعی از آنتی‌ژن عمل می‌کند. یکی از مزیت‌های مهم ناقل‌های ویروسی این است که همانند سایر ویروس‌های زنده انواع پاسخ‌های ایمنی به ویژه پاسخ‌های CTL قوی را القاء می‌کنند. تاکنون رایج‌ترین ناقل در این تکنیک ویروس واکسینیا (vaccinia)، و اخیراً ویروس آبله قناری (canary pox)، که در انسان‌ها بیماری‌زا نیستند، بوده‌اند. تلقیح این ویروس‌های نوترکیب به بسیاری از گونه‌های حیوانات، هر دو نوع ایمنی هومورال و سلولی را علیه آنتی‌ژن ساخته شده توسط ژن بیگانه (و البته همچنین بر علیه آنتی‌ژن‌های وکتورهای ویروسی) برمی‌انگیزد. مشکل بالقوه ویروس‌های نوترکیب آن است که ویروس‌ها ممکن است سلول‌های مختلف میزبان را آلوده کنند

و با وجود این که بیماریزا نیستند، ممکن است آنتی‌ژن‌هائی تولید کنند که باعث تحریک‌ها پاسخ‌های CTL شوند و این CTLها سلول‌های آلودهٔ میزبان را بکشند. همچنین ویروس غیربیماری‌زا می‌تواند با ویروس‌ها یا توالی‌های ژنی میزبان دوباره ترکیب شده و بیماری‌زا شود. این نگرانی‌های مرتبط با بی‌خطر بودن این واکسن‌ها، استفاده وسیع از ناقل‌های ویروسی برای واکسیناسیون را محدود کرده است. یک رویکرد برای فائق‌آمدن بر بسیاری از این موارد و نگرانی‌ها، استفاده از واکسن‌های هیبرید نوترکیب زنده‌ای است که غیر تکثیرشونده هستند. یک وکتور آدنوویروسی ۲۶ (انسان‌ها غالباً فاقد آنتی‌بادی بر علیه این آدنوویروس هستند) و یک وکتور آدنوویروسی شامپانزه در تولید واکسن برای تعدادی از ویروس‌ها از جمله ویروس ابولا، ویروس زیکا، و SARS-CoV-2 استفاده شده‌اند. آدنوویروس‌های غیرتکثیر شونده، تعداد زیادی از سلول‌های میزبان را آلوده می‌کنند و بنابراین میزان قابل توجهی از آنتی‌ژن ویروسی تولید می‌کنند.

واکسن‌های تهیه‌شده از DNA

یک روش جالب واکسیناسیون بر اساس یک مشاهدهٔ غیرمنتظره شکل گرفته است. تلقیح پلاسمیدی که دارای DNA مکمل (cDNA) کدکنندهٔ آنتی‌ژن پروتئینی است، پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی را علیه آنتی‌ژن برمی‌انگیزد. احتمالاً برخی از APCها نظیر DCها به این پلاسمیدها آلوده می‌شوند و cDNA بعد از نسخه‌برداری و ترجمه، پروتئین ایمنی‌زائی را به وجود می‌آورد که پاسخ‌های اختصاصی را برمی‌انگیزد. پلاسمیدهای باکتریایی غنی از نوکلئوتیدهای CpG غیرمتیله هستند که با TLR9 در DCها و سایر سلول‌ها شناسایی می‌شوند، در نتیجه پاسخ ایمنی ذاتی ایجاد می‌کنند که باعث تقویت ایمنی آداپتیو می‌گردد (فصل ۴ را ببینید). بنابراین، واکسن‌های DNA پلاسمیدی حتی اگر بدون مواد ادجوان نیز تجویز شوند؛ کارائی خواهند داشت. امکان نگهداری DNA بدون نیاز به یخچال جهت استفاده در منطقهٔ مورد نیاز نیز آیندهٔ روشنی را برای این تکنیک رقم زده است. باوجود این، واکسن‌های DNA آنگونه که انتظار می‌رفت در کارآزمایی‌های بالینی مؤثر نبودند، غالباً به این دلیل که نسل اول این واکسن‌ها مقادیر کافی از ایمونوژن تولید نکردند. در حال حاضر، مطالعات با وکتورهای جدیدتر برای واکسیناسیون با DNA، در حال انجام است.

واکسن‌های mRNA

در روش نسبتاً جدید دیگری از واکسیناسیون، از RNA پیام‌رسان (mRNA) کدکنندهٔ آنتی‌ژن‌های میکروبی استفاده می‌شود. مزیت‌های اصلی واکسن‌های mRNA عبارت‌اند از: سهولت تولید سریع آنها، توانایی کنار گذاشتن نیاز به تولید انبوه و خالص‌سازی آنتی‌ژن‌های پروتئینی (در نتیجه کاهش هزینه‌ها تا حد زیادی)، و قابلیت ترکیب کردن mRNAهای کدکنندهٔ تعداد زیادی آنتی‌ژن‌های پروتئینی مختلف از یک پاتوژن در درون یک واکسن منفرد. اگرچه تلاش‌های اولیه برای استفاده از mRNA، به دلیل مسائل مربوط به پایداری، موفقیت‌آمیز نبود، تعدادی از پیشرفت‌های اخیر، واکسیناسیون با mRNA را به یک روش عملی تبدیل کرده‌اند. یک پیشرفت عمده تغییرات ایجاد شده در خود mRNA می‌باشد. این تغییرات عبارت‌اند از: اضافه‌کردن یک کلاهک 5′ (5′ cap) سنتتیک و یک دم پلی A (poly A-tail) بلند به منظور افزایش پایداری، تغییر نواحی ترجمه نشدهٔ انتهای 5′ و 3′ mRNA با هدف افزایش هر دو ترجمه و پایداری، و بهینه‌سازی کدون (codon optimization) اجزای کدکننده به منظور افزایش قابلیت ترجمه. واکسن‌های mRNA فعلی برای COVID-19، تا حدی قادرند از طریق تحریک کردن حسگرهای RNA، ایمنی ذاتی را فعال کنند. mRNA درون نانوپارتیکل‌های لیپیدی محصور می‌شود، این نانوپارتیکل‌ها موجب تسهیل برداشت توسط سلول‌ها از جمله سلول‌های دندریتیک شده، و همچنین به عنوان یک ادجوان عمل می‌کنند. رویکرد دیگر واکسن‌های mRNA، که هنوز در کلینیک استفاده نمی‌شود، اتصال mRNA به یک ژنوم RNA تغییر یافتهٔ آلفاویروس (alphavirus) می‌باشد، که امکان خودتکثیری (self-replication)، و در نتیجه تولید کپی‌های زیادی از واکسن درون سلول‌های پذیرنده را فراهم می‌کند.

ادجوان‌ها (Adjuvants) و عوامل تعدیل‌کنندهٔ ایمنی (Immunomodulators)

برای این که پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T علیه

آنتی‌ژن‌های پروتئینی آغاز گردد، باید آنتی‌ژن‌ها را همراه با ادجوان‌ها تجویز کرد. اکثر ادجوان‌ها با افزایش بروز مولکول‌های کمک محرک و تولید سایتوکاین‌هایی نظیر IL-12 که رشد و تمایز سلول‌های T را تحریک می‌کنند، پاسخ‌های ایمنی ذاتی ایجاد می‌نمایند. باکتری‌های کشته شده با حرارت، ادجوان‌های قوی هستند که به طور معمول در حیوانات آزمایشگاهی به کار گرفته می‌شوند. با این حال، التهاب موضعی شدیدی که چنین باکتری‌هایی ایجاد می‌کنند، مانع استفاده از آنها به عنوان ادجوان در انسان می‌شود. در حال حاضر، تلاش‌های زیادی برای ساخت ادجوان‌های بی‌خطر و مؤثر برای استفاده بالینی در حال انجام هستند. تنها تعداد کمی از آنها شامل ژل هیدروکسید آلومینیوم (که به نظر می‌رسد بیشتر پاسخ‌های سلول B را تحریک می‌کند)؛ یک محصول باکتریایی، به نام مونوفسفریل لیپید A (monophosphoryl lipid A)، به تنهایی یا همراه با نمک آلومینیوم؛ و فرمولاسیون لیپیدی که اسکوآلن (Squalene) نامیده می‌شود و ممکن است فاگوسیت‌ها را فعال کند، برای بیماران تأیید شده‌اند. اخیراً، الیگونوکلئوتیدهای غنی از CG (GpG DNA) به عنوان ادجوان برای واکسن‌های هپاتیت B، تأیید شده‌اند؛ این عوامل از طریق فعال‌سازی TLR9، واکنش‌های ایمنی ذاتی قوی ایجاد می‌کنند. به جای ادجوان می‌توان آنتی‌ژن‌ها را همراه با مواد طبیعی تجویز کرد که پاسخ‌های سلول T را تحریک می‌کنند. همانطوری که در بالا گفته شد، DNA پلاسمیدی و برخی فرمولاسیون‌های mRNA فعالیت شبه‌ادجوانی ذاتی دارند و می‌توان مولکول‌های کمک محرک (مولکول‌های B7) یا سایتوکاین‌ها را در واکسن‌های DNA پلاسمیدی وارد نمود. این ایده‌های جالب در حال آزمایش هستند.

ایمونیزاسیون غیرفعال

ایمونیزاسیون غیرفعال مانند انتقال آنتی‌بادی‌های اختصاصی نیز می‌تواند ایمنی حفاظتی ایجاد کند. از نظر بالینی این روش بیشتر برای درمان سریع بیماری‌های کشنده‌ای که توسط سموم ایجاد می‌شوند نظیر کزاز و نیز برای حفاظت در برابر هاری، هپاتیت و SARS-CoV-2 مورد استفاده قرار می‌گیرد. آنتی‌بادی‌های ضدسموم مار می‌توانند درمان نجات‌بخش مارگزیدگان باشند. پلاسمای افرادی که دوران نقاهت خود را می‌گذرانند (covalescent plasma)، در موارد ابولا و COVID-19 استفاده شده است. در حال حاضر، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ مونوکلونال نوترکیب به عنوان درمان COVID-19 مورد استفاده قرار می‌گیرند. ایمنی غیرفعال با استفاده از روش فعلی از دوام اندکی برخوردار است زیرا میزبان به ایمونیزاسیون پاسخ نمی‌دهد و مصونیت تنها تا زمانی که آنتی‌بادی‌های تزریق شده در بدن باقی بمانند، ادامه خواهد داشت. بعلاوه، ایمونیزاسیون غیرفعال خاطرهٔ ایمنی ایجاد نمی‌کند، در نتیجه افراد ایمونیزه شده در برابر برخوردهای بعدی با سم یا میکروب مصونیت نخواهند داشت. با این حال، براساس شناسایی موفق آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی با طیف وسیع خنثی‌کنندگی، علیه پاتوژن‌هایی نظیر ویروس HIV و آنفلوانزا، تلاش‌های جدیدتری برای ایمونیزاسیون غیرفعال طولانی‌مدت با استفاده از فرآیندی به نام vectored immunoprophylaxis گسترش یافته است. در این روش، برای واردکردن ژن‌های کلون‌شده زنجیرهٔ سبک و سنگین ایمونوگلبولین انسانی مربوط به یک آنتی‌بادی خنثی کننده به افراد، از وکتورهای ویروسی مرتبط به آدنو (adeno-associated) استفاده می‌شود. هدف این است که افراد واکسینه شده، یک آنتی‌بادی به صورت گسترده خنثی‌کنندهٔ محافظتی و اختصاصی را برای یک دورهٔ طولانی تولید کنند. کارآزمایی‌های بالینی آغاز شده‌اند.

خلاصه

- واکنش سیستم ایمنی در برابر ارگانیسم‌های عفونی رابطهٔ متقابل و پویایی است بین مکانیسم‌های میزبان که قصد ریشه‌کنی عفونت را دارند و استراتژی‌هایی که میکروب‌ها برای مقابله با مکانیسم‌های دفاعی قدرتمند سیستم ایمنی و ادامهٔ بقاء خود به کار می‌گیرند. انواع مختلف عوامل عفونی، پاسخ‌های ایمنی متفاوتی را تحریک می‌کنند و از مکانیسم‌های منحصر بفردی برای گریز از ایمنی استفاده می‌کنند. در برخی از عفونت‌ها، پاسخ ایمنی سبب آسیب بافتی و بیماری می‌شود.
- ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های برون سلولی توسط

فاگوسیت‌ها و سیستم کمپلمان (مسیر فرعی و لکتین) انجام می‌شود.

- مهمترین پاسخ ایمنی آداپتیو در برابر باکتری‌های برون سلولی را آنتی‌بادی‌های اختصاصی تشکیل می‌دهند که باکتری‌ها را برای فاگوسیتوز اپسونیزه می‌کنند و سیستم کمپلمان را فعال می‌نمایند. همچنین آنتی‌بادی‌های اختصاصی، سموم تولیدشده توسط این باکتری‌های برون سلولی را خنثی می‌کنند. برخی از سموم باکتریایی محرک‌های قوی برای تولید سایتوکاین‌ها هستند و این سایتوکاین‌ها مسئول بیشتر بیماری‌های سیستمیک در عفونت‌های شدید و منتشر این میکروب‌ها می‌باشند.
- ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های درون سلولی توسط ماکروفاژها انجام می‌شود. با این حال، باکتری‌های درون‌سلولی قادر به بقا و تکثیر در سلول‌های میزبان از جمله فاگوسیت‌ها می‌باشند چرا که مکانیزم‌هایی برای مقاومت در برابر از بین‌رفتن در درون فاگوسیت‌ها ابداع نموده‌اند.
- ایمنی آداپتیو در برابر باکتری‌های درون سلولی عمدتاً ایمنی سلولی است که سلول‌های $CD4^+$ T فعال‌کنندهٔ ماکروفاژها و نیز لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک ($CD8^+$ (CTLs لیزکنندهٔ سلول‌های آلوده را شامل می‌شوند. مشخصهٔ پاسخ پاتولوژیک در عفونت‌های ایجادشده توسط باکتری‌های درون سلولی، التهاب گرانولومایی می‌باشد.
- پاسخ محافظتی در برابر قارچ‌ها شامل ایمنی ذاتی با واسطه نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها؛ ایمنی سلولی آداپتیو غالباً شامل سلول‌های Th17 و ایمنی هومورال است. قارچ‌ها معمولاً به راحتی توسط فاگوسیت‌ها حذف می‌شوند چرا که عفونت‌های قارچی منتشر در بیشتر موارد در افراد با ضعف ایمنی دیده می‌شوند.
- ایمنی ذاتی در برابر ویروس‌ها را اینترفرون‌های نوع I و سلول‌های کشندهٔ طبیعی میانجیگری می‌کنند. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در مراحل اولیهٔ عفونت و نیز در مراحل انتهایی یعنی هنگام آزادشدن ویروس‌ها از سلول‌های آلوده‌ای که لیز شده‌اند، وارد عمل شده و از ورود ویروس به داخل سلول‌ها جلوگیری می‌کنند. مهمترین مکانیسم دفاعی در برابر عفونت‌های ویروسی استقرار یافته، لیز سلول‌های آلوده توسط CTLها می‌باشد. CTLها حتی وقتی ویروس آلوده کننده به تنهائی اثر زیانبار ندارد، در ایجاد آسیب بافتی شرکت می‌کنند. ویروس‌ها با تغییر آنتی‌ژنی، متوقف‌کردن تولید یا عملکرد IFN نوع I، مهار عرضهٔ آنتی‌ژن، غیرفعال‌سازی سلول‌های T و تولید مولکول‌های سرکوبگر ایمنی از گزند پاسخ‌های ایمنی فرار می‌کنند.
- انگل‌ها نظیر تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها عفونت‌های مزمن و پایداری ایجاد می‌کنند زیرا ایمنی ذاتی در برابر آنها ضعیف می‌باشد و انگل‌ها از مکانیسم‌های متعددی برای فرار و مقاومت در برابر ایمنی اختصاصی استفاده می‌کنند. تنوع ساختاری و آنتی‌ژنی انگل‌های بیماریزا موجب می‌شود تا پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بسیار ناهمگونی را برانگیزند. تک‌یاخته‌هایی که در درون سلول‌های میزبان زندگی می‌کنند توسط ایمنی سلولی از بین می‌روند، در صورتی کرم‌ها از طریق کشته‌شدن به وسیلهٔ ائوزینوفیل حذف می‌شوند. انگل‌ها با تغییردادن آنتی‌ژن‌های خود در طی اقامت در بدن میزبان‌های مهره‌دار، کسب مقاومت در برابر مکانیسم‌های اجرائی ایمنی و پوشاندن و ریزش آنتی‌ژن‌های سطحی خود از چنگال سیستم ایمنی می‌گریزند.
- واکسیناسیون یک استراتژی پرقدرت برای جلوگیری از عفونت است. مؤثرترین واکسن‌ها آنهایی هستند که تولید آنتی‌بادی با میل پیوندی بالا و سلول‌های خاطره را تحریک می‌کنند. بسیاری از رویکردهای واکسیناسیون در حال استفاده بالینی هستند و برای عفونت‌های مختلف به کار رفته‌اند.

SELECTED READINGS

General Principles

Attanasio J, Wherry EJ. Costimulatory and coinhibitory receptor pathways in infectious disease. *Immunity*. 2016;44:1052–1068.

Bucciol G, Moens L, Bosch B, et al. Lessons learned from the study of human inborn errors of innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:507–527.

Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: unique insights into immunological redundancy. *Semin Immunol*. 2018;36:1–12.

Ermert D, Ram S, Laabei M. The hijackers guide to escaping complement: lessons learned from pathogens. *Mol Immunol*. 2019;114:49–61.

Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016;535:75–84.

Lauvau G, Loke P, Hohl TM. Monocyte-mediated defense

against bacteria, fungi, and parasites. *Semin Immunol.* 2015;27:397–409.
Mandl JN, Torabi-Parizi P, Germain RN. Visualization and dynamic analysis of host-pathogen interactions. *Curr Opin Immunol.* 2014;29:8–15.

Immunity to Extracellular and Intracellular Bacteria

Curtis MM, Way SS. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. *Immunology.* 2009;126:177–185.
Kaufmann SHE, Dorhoi A. Molecular determinants in phagocyte-bacteria interactions. *Immunity.* 2016;44:476–491.
Lin PL, Flynn JL. The end of the binary era: revisiting the spectrum of tuberculosis. *J Immunol.* 2018;201:2541–2548.

Immunity to Viruses

Berry R, Watson GM, Jonjic S, et al. Modulation of innate and adaptive immunity by cytomegaloviruses. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:113–127.
Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:615–632.
Kahan SM, Wherry EJ, Zajac AJ. T cell exhaustion during persistent viral infections. *Virology.* 2015;479–480:180–193.
Mandl JN, Ahmed R, Barreiro LB, et al. Reservoir host immune responses to emerging zoonotic viruses. *Cell.* 2015;160:20–35.
Merad M, Martin JC. Pathologic inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:355–362.
Pfeiffer JK, Virgin HW. Viral immunity: transkingdom control of viral infection and immunity in the mammalian intestine. *Science.* 2016;351 :10.1126/science.aad5872 aad5872.
Sariol A, Perlman S. Lessons for COVID-19 immunity from other coronavirus infections. *Immunity.* 2020;53:248–263.
Schuren AB, Costa AI, Wiertz EJ. Recent advances in viral evasion of the MAH class I processing pathway. *Curr Opin Immunol.* 2016;40:43–50.
Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021.
Swain SL, McKinstry KK, Strutt TM. Expanding roles for CD4(+) T cells in immunity to viruses. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:136–148.
Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, and clinical intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363–374.
Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell.* 2009;138:30–50.
Wan Z, Zhou Z, Liu Y, et al. Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection. *Scand J Immunol.* 2020;91:e12873.

Immunity to Fungi

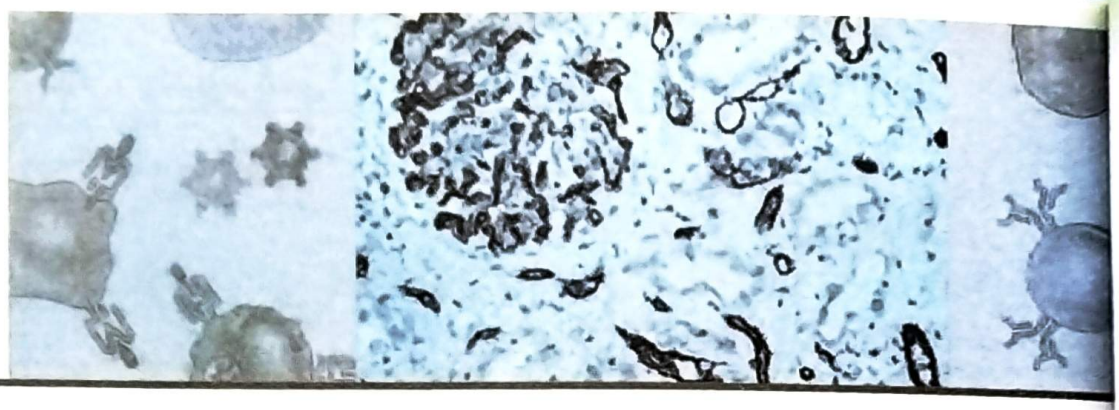
Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, et al. Immune defence against *Candida* fungal infections. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:630–642.
Santamaria R, Rizzetto L, Bromley M, et al. Systems biology of infectious diseases: a focus on fungal infections. *Immunobiology.* 2011;216:1212–1227.
Zelante T, Pieraccini G, Scaringi L, et al. Learning from other diseases: protection and pathology in chronic fungal infections. *Semin Immunopathol.* 2016;38:239–248.

Immunity to Parasites

de Freitas EO, Leoratti FM, Freire-de-Lima CG, et al. The contribution of immune evasive mechanisms to parasite persistence in visceral leishmaniasis. *Front Immunol.* 2016;7:153.
Kurup SP, Butler NS, Harty JT. T cell-mediated immunity to malaria. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:457–471.
Maizels RM, Smits HH, McSorley HJ. Modulation of host immunity by helminths: the expanding repertoire of parasite effector molecules. *Immunity.* 2018;49:801–818.
White MPJ, McManus CM, Maizels RM. Regulatory T cells in helminth infection: induction, function and therapeutic potential. *Immunology.* 2020;160:248–260.

Vaccines and Adjuvants

Apostolico Jde S, Lunardelli VA, Coirada FC, et al. Adjuvants: classification, modus operandi, and licensing. *J Immunol Res.* 2016:1459394.
Furman D, Davis MM. New approaches to understanding the immune response to vaccination and infection. *Vaccine.* 2015;33:5271–5281.
Hobernik D, Bros M. DNA vaccines: how far from clinical use? *Int J Mol Sci.* 2018;19:3605.
Kamphorst AO, Araki K, Ahmed R. Beyond adjuvants: immunomodulation strategies to enhance T cell immunity. *Vaccine.* 2015;33(suppl 2):B21–B28
Wimmers F, Pulendran B. Emerging technologies for systems vaccinology: multi-omics integration and single-cell (epi)genomic profiling. *Curr Opin Immunol.* 2020;65:57–64.

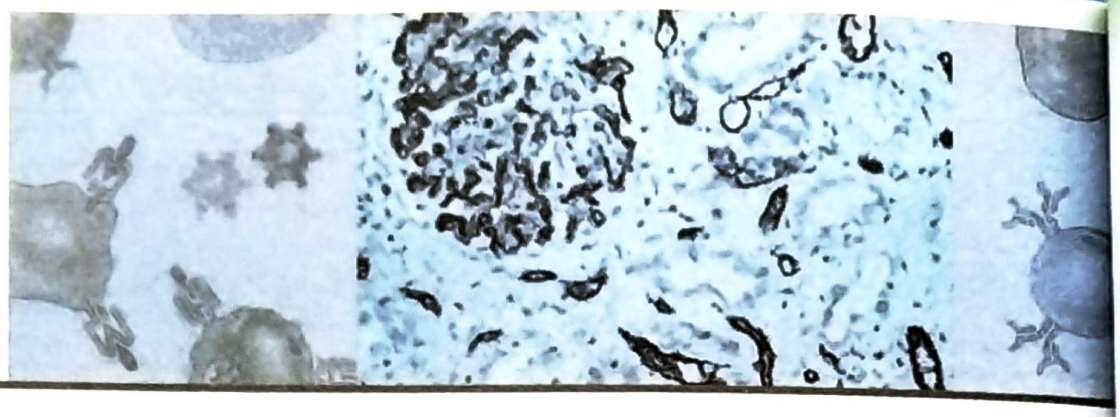


فصل ۱۷

ایمونولوژی پیوند

اصول کلی ایمونولوژی پیوند ۵۷۴
پاسخ‌های ایمنی به آلوگرافت‌ها ۵۷۶
ماهیت آلوآنتی‌ژن‌ها ۵۷۶
شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های T ۵۷۸
فعال شدن و اعمال اجرایی لنفوسیت‌های T آلوراکتیو ۵۸۲
فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو، تولید و اعمال آلوآنتی‌بادی‌ها ۵۸۴
پاسخ‌های ایمنی ذاتی به آلوگرافت‌ها ۵۸۵
الگوها و مکانیسم‌های رد آلوگرافت ۵۸۵
رد فوق حاد ۵۸۵
رد حاد ۵۸۶
رد مزمن ۵۸۹
پیشگیری و درمان رد آلوگرافت ۵۹۰
روش‌هایی برای کاهش ایمنی‌زایی آلوگرافت‌ها ۵۹۱
سرکوب ایمنی به منظور پیشگیری یا درمان رد آلوگرافت ۵۹۳
روش‌های القای تحمل اختصاصی دهنده ۵۹۸
پیوند زنوژن ۵۹۹
انتقال خون و آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO و Rh ۶۰۰
آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO ۶۰۱
سایر آنتی‌ژن‌های گروه خونی ۶۰۳
پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSC) ۶۰۳
موارد استفاده، روش‌ها و سدهای ایمنی در پیوند سلول بنیادی هماتوپوئتیک ۶۰۴
عوارض ایمونولوژیک پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک ۶۰۵
خلاصه ۶۰۷

پیوند یک درمان گسترده برای جایگزین‌کردن اندام‌ها و بافت‌های بدون عملکرد با بافت‌ها یا اندام‌های سالم است. پیوند (transplantation) فرآیندی است که در آن سلول‌ها، بافت‌ها یا اندام‌های بدن که در مجموع یک **پیوند** (graft) نامیده می‌شوند، از یک فرد برداشته شده و (معمولاً) در بدن فرد دیگری قرار داده می‌شوند. به شخصی که پیوند از او گرفته می‌شود، **دهنده** (donor) و به فردی که پیوند را دریافت می‌کند، **گیرنده** (recipient) یا **میزبان** (host) اطلاق می‌گردد. روشی که در آن پیوند در جایگاه آناتومیک طبیعی خود قرار داده می‌شود، پیوند اورتوتوپ (orthotopic transplantation) می‌گویند؛ اگر پیوند در محل متفاوتی قرار داده شود، آن را پیوند هتروتوپ (heterotopic transplantation) می‌نامند. **انتقال خون** (transfusion) نوعی پیوند سلول‌های خونی و یا پلاسمای در حال گردش از یک فرد به فرد دیگر است. استفاده از پیوند برای درمان بیماری‌های انسانی در طی ۶۰ سال گذشته افزایش چشمگیری داشته است. در حال حاضر پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs)، کلیه، کبد و قلب به طور وسیعی در پزشکی بالینی در حال انجام می‌باشد و پیوند دیگر اندام‌ها مانند ریه و پانکراس نیز در حال افزایش است (شکل ۱-۱۷). هم‌اکنون تقریباً سالانه ۴۰,۰۰۰ مورد پیوند کلیه، قلب، ریه، کبد و روده در ایالات متحده انجام می‌پذیرد. همچنین امروزه در تعدادی از مراکز پزشکی پیوند دست و صورت انجام می‌شود و پیوند بسیاری از اندام‌ها و سلول‌های دیگر نظیر سلول‌های بنیادی بافت (tissue stem cells) در حال بررسی می‌باشد.

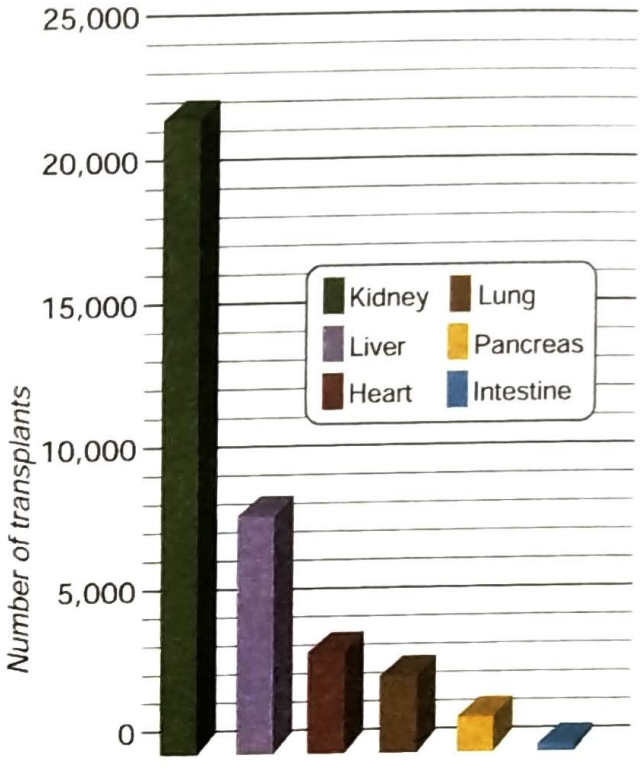


فصل ۱۷

ایمونولوژی پیوند

اصول کلی ایمونولوژی پیوند ۵۷۴
پاسخ‌های ایمنی به آلوگرافت‌ها ۵۷۶
ماهیت آلوآنتی‌ژن‌ها ۵۷۶
شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های T ۵۷۸
فعال شدن و اعمال اجرایی لنفوسیت‌های T آلوراکتیو ۵۸۲
فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو، تولید و اعمال آلوآنتی‌بادی‌ها ۵۸۴
پاسخ‌های ایمنی ذاتی به آلوگرافت‌ها ۵۸۵
الگوها و مکانیسم‌های رد آلوگرافت ۵۸۵
رد فوق حاد ۵۸۵
رد حاد ۵۸۶
رد مزمن ۵۸۹
پیشگیری و درمان رد آلوگرافت ۵۹۰
روش‌هایی برای کاهش ایمنی‌زایی آلوگرافت‌ها ۵۹۱
سرکوب ایمنی به منظور پیشگیری یا درمان رد آلوگرافت ۵۹۳
روش‌های القای تحمل اختصاصی دهنده ۵۹۸
پیوند زنوژن ۵۹۹
انتقال خون و آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO و Rh ۶۰۰
آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO ۶۰۱
سایر آنتی‌ژن‌های گروه خونی ۶۰۳
پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSC) ۶۰۳
موارد استفاده، روش‌ها و سدهای ایمنی در پیوند سلول بنیادی هماتوپوئتیک ۶۰۴
عوارض ایمونولوژیک پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک ۶۰۵
خلاصه ۶۰۷

پیوند یک درمان گسترده برای جایگزین‌کردن اندام‌ها و بافت‌های بدون عملکرد با بافت‌ها یا اندام‌های سالم است. پیوند (transplantation) فرآیندی است که در آن سلول‌ها، بافت‌ها یا اندام‌های بدن که در مجموع یک **پیوند** (graft) نامیده می‌شوند، از یک فرد برداشته شده و (معمولاً) در بدن فرد دیگری قرار داده می‌شوند. به شخصی که پیوند از او گرفته می‌شود، **دهنده** (donor) و به فردی که پیوند را دریافت می‌کند، **گیرنده** (recipient) یا **میزبان** (host) اطلاق می‌گردد. روشی که در آن پیوند در جایگاه آناتومیک طبیعی خود قرار داده می‌شود، پیوند اورتوتوپ (orthotopic transplantation) می‌گویند؛ اگر پیوند در محل متفاوتی قرار داده شود، آن را پیوند هتروتوپ (heterotopic transplantation) می‌نامند. **انتقال خون** (transfusion) نوعی پیوند سلول‌های خونی و یا پلاسمای در حال گردش از یک فرد به فرد دیگر است. استفاده از پیوند برای درمان بیماری‌های انسانی در طی ۶۰ سال گذشته افزایش چشمگیری داشته است. در حال حاضر پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs)، کلیه، کبد و قلب به طور وسیعی در پزشکی بالینی در حال انجام می‌باشد و پیوند دیگر اندام‌ها مانند ریه و پانکراس نیز در حال افزایش است (شکل ۱-۱۷). هم‌اکنون تقریباً سالانه ۴۰,۰۰۰ مورد پیوند کلیه، قلب، ریه، کبد و روده در ایالات متحده انجام می‌پذیرد. همچنین امروزه در تعدادی از مراکز پزشکی پیوند دست و صورت انجام می‌شود و پیوند بسیاری از اندام‌ها و سلول‌های دیگر نظیر سلول‌های بنیادی بافت (tissue stem cells) در حال بررسی می‌باشد.



شکل ۱-۱۷. تعداد پیوندهای اندام‌های توپر در ایالات متحده در سال ۲۰۱۸ برحسب نوع بافت.

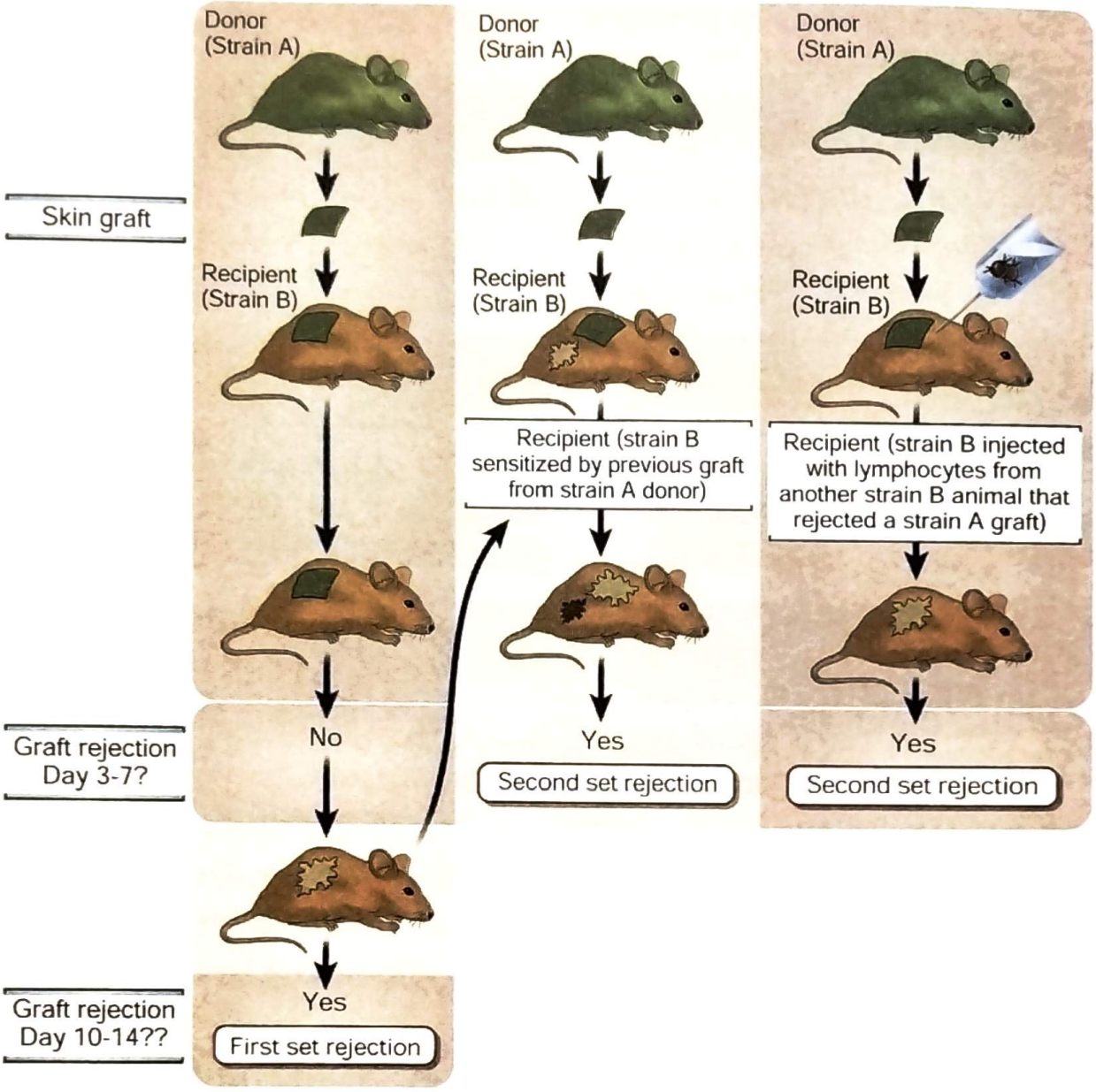
هنگامی که مشکل تکنیکی جراحی اعضاء پیوندی برطرف شد، به سرعت مشخص گردید که مانع اصلی در عمل پیوند، پاسخ ایمنی بر علیه بافت پیوندی می‌باشد. برعکس، کنترل نمودن این پاسخ ایمنی عامل کلیدی یک پیوند موفق محسوب می‌شود. این یافته‌ها منجر به توسعه دانش ایمونولوژی پیوند در حوزه وسیع‌تری از دانش ایمونولوژی گردید، که موضوع این فصل می‌باشد.

اصول کلی ایمونولوژی پیوند

براساس مطالعات تجربی و شواهد بالینی، هم اکنون چندین ویژگی برای واکنش‌هایی که نسبت به پیوند صورت می‌گیرد مشخص شده است که مختص پاسخ ایمنی علیه پیوند می‌باشد.

پیوند سلول یا بافت از یک فرد به فرد دیگری با ژنتیک غیریکسان همواره به دلیل پاسخ ایمنی آداپتیو رد خواهد شد. این مشکل اولین بار زمانی مورد توجه قرار گرفت که تلاش برای جایگزینی پوست آسیب‌دیدهٔ بیماران مبتلا به سوختگی با پوست دهندگان غیرخویشاوند، کاملاً ناموفق بود. در طی یک تا دو هفته، پوست پیوندی دچار نکروز و ریزش می‌شد. این مشکل سبب شد تا پیتر مداوار (Peter Medawar) و دیگر پژوهشگران، پیوند پوست را در مدل‌های حیوانی مورد مطالعه قرار دهند. این تجربیات نشان داد که علت عدم موفقیت در پیوند پوست، نوعی واکنش التهابی است که آن را **رد پیوند** (rejection) نامیدند. این نتیجه که رد پیوند حاصل پاسخ ایمنی آداپتیو است از مطالعاتی به دست آمد که نشان دادند این فرآیند دارای مشخصات خاطره و ویژگی است و توسط لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود (شکل ۲-۱۷). برای مثال، رد پیوند ۱۰ تا ۱۴ روز پس از اولین پیوند از دهنده به گیرنده غیریکسان روی می‌دهد (رد پیوند بار اول). پیوند دوم از همان دهنده به این گیرنده بسیار سریع‌تر رد می‌شود (رد پیوند بار دوم). این موضوع نشان می‌دهد که گیرنده دارای خاطرهٔ ایمونولوژیک برای بافت پیوند شده است. افرادی که یک پیوند از یک دهنده را رد کرده‌اند، پیوند دیگری از همان دهنده را سریعتر رد می‌کنند اما پیوند از یک دهندهٔ دیگر را با این سرعت رد نمی‌کنند که نشان می‌دهد رد پیوند از لحاظ ایمونولوژیک اختصاصی است. این نتایج تجربی در پیوندهای بالینی تکرار شد. شاید قطعی‌ترین شاهد که نشان داد رد پیوند آلوگرافت یک پاسخ ایمنی آداپتیو است این یافته بود که توانایی رد سریع یک پیوند با کینتیک بار دوم را می‌توان به وسیلهٔ لنفوسیت‌ها از یک حیوان میزبان پیوند به یک حیوان بکر منتقل کرد.

ایمونولوژیست‌هایی که در رشتهٔ پیوند کار می‌کنند برای توصیف انواع سلول‌ها و بافت‌های درگیر در پیوند، واژه‌هایی را به کار می‌برند. پیوند از یک فرد به خودش **پیوند اتولوگ** (autologous graft) نامیده می‌شود. پیوند بین افرادی که از نظر ژنتیکی یکسان هستند، **پیوند هم ژن** (syngeneic graft) نام دارد. پیوند بین دو فرد یک‌گونه که از نظر ژنتیکی متفاوت هستند، **پیوند آلوژن** (allogeneic graft) (یا **آلوگرافت** [allograft]) نامیده می‌شود. پیوند بین افراد گونه‌های مختلف را **پیوند زنوژن** (xenogeneic graft) (یا **زنوگرافت** [xenograft]) می‌نامند. مولکول‌های موجود بر روی آلوگرافت‌ها که به عنوان بیگانه شناخته می‌شوند، **آلوآنتی‌ژن** (alloantigen) و مولکول‌های واقع بر روی زنوگرافت‌ها را **زنوآنتی‌ژن** (xenoantigen) می‌نامند. لنفوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌هایی که



شکل ۲-۱۷. رد آلوگرافت نوع اول و دوم. نتایج آزمایش‌های نمایش داده شده در این شکل، نشان می‌دهند که رد پیوند ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی آداپتیو یعنی خاطره و میانجیگری توسط لنفوسیت‌ها را دارا می‌باشد. یک موش سویه B خالص، پیوندی از موش سویه A خالص را با پاسخ ایمنی اولیه رد خواهد کرد (ستون چپ). موش سویه B خالص که با پیوند قبلی از موش سویه A خالص حساس شده است، پیوند دوم از موش سویه A خالص را با پاسخ ایمنی ثانویه رد خواهد نمود (ستون وسط) که نشان‌دهندهٔ وجود خاطره است. اگر یک موش سویه B خالص، لنفوسیت‌های حاصل از موش سویه B دیگری را که پیوند موش سویه A را رد کرده است، دریافت نماید پیوند بعدی از موش سویه A خالص را با پاسخ ایمنی ثانویه رد خواهد کرد (ستون راست) که نشان‌دهندهٔ نقش لنفوسیت‌ها در بروز رد پیوند و خاطره می‌باشد. موش سویه B خالص که با پیوند قبلی از موش سویه A حساس شده است، پیوند از سویه نامرتبط سوم را با پاسخ ایمنی اولیه رد خواهد کرد که نشان‌دهندهٔ خصوصیت دیگر ایمنی آداپتیو یعنی ویژگی می‌باشد (نشان داده نشده است). پیوندهای هم ژن هرگز رد نمی‌شوند (نشان داده نشده‌اند).

با آلوآنتی‌ژن‌ها یا زنوآنتی‌ژن‌ها واکنش می‌دهند، به ترتیب **آلوراکتیو** (alloreactive) یا **زنوراکتیو** (xenoreactive) نامیده می‌شوند.

بخش اعظم این فصل روی پیوند آلوژن متمرکز شده

است زیرا در مقایسه با پیوند زنوژنیک که در انتهای فصل بحث می‌شود، بیشتر مورد آزمایش قرار گرفته است. ما هر دو بحث ایمونولوژی پایه و برخی جنبه‌های تجربی بالینی پیوند را مورد بحث قرار می‌دهیم. ما فصل را با بحث پیوند سلول بنیادی خونساز که دارای جنبه‌های خاص است که معمولاً در پیوند اعضای توپر وجود ندارد، به پایان خواهیم برد.

پاسخ‌های ایمنی به آلوگرافت‌ها

پاسخ‌های ایمنی که رد پیوند را میانجی‌گری می‌کنند اساساً مشابه پاسخ به میکروب‌ها هستند. تفاوت اصلی در ماهیت آنتی‌ژن بیگانه‌ای است که مورد شناسایی قرار می‌گیرد. پاسخ‌های ایمنی اکتسابی نقش اصلی را در رد پیوند ایفا می‌کنند اما پاسخ‌های ایمنی ذاتی هم می‌توانند در برخی شرایط مشارکت کنند. در این بخش ما بر پاسخ‌های ایمنی اکتسابی به آلوآنتی‌ژن‌ها متمرکز می‌شویم و به نقش‌های احتمالی ایمنی ذاتی بعداً اشاره خواهیم کرد.

آلوآنتی‌ژن‌ها هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلولی و هومورال را برمی‌انگیزند. مکانیسم‌های شناسایی آلوژن به واسطهٔ در نظر گرفتن آنتی‌ژن‌های پیوندی محرک پاسخ‌های آلوژنیک و ویژگی‌های لنفوسیت‌های پاسخ دهنده، به خوبی مشخص شده است.

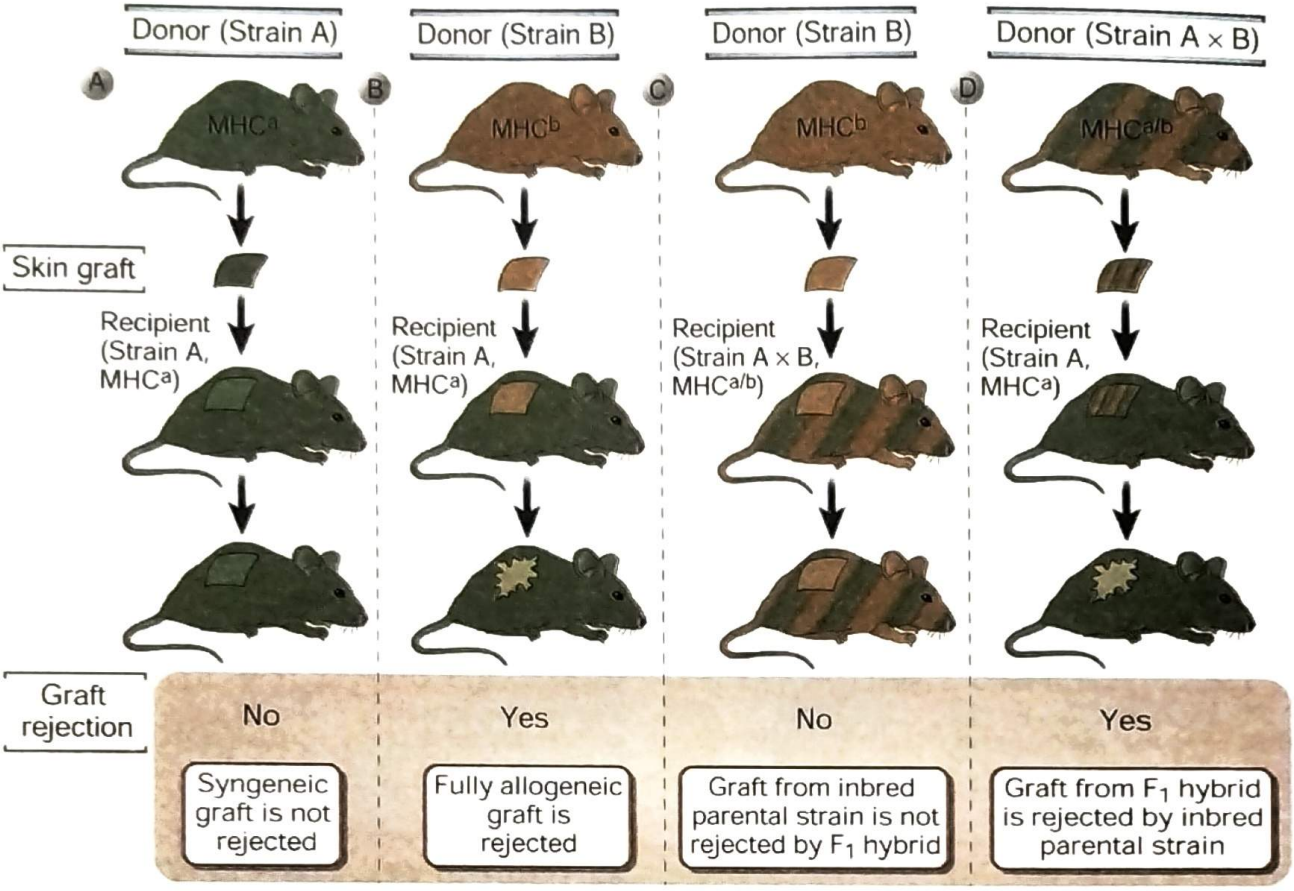
ماهیت آلوآنتی‌ژن‌ها

بیشتر آنتی‌ژن‌هایی که باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در برابر آلوگرافت‌ها می‌شوند پروتئین‌هایی هستند که توسط ژن‌های پلی‌مورفیکی کد می‌شوند که در بین افراد متفاوت می‌باشند. این پروتئین‌ها مولکول‌های سازگاری نسجی نامیده می‌شوند زیرا این مولکول‌ها تعیین می‌کنند که آیا بافت (histo, tissue) پیوند شده با سیستم ایمنی میزبان سازگار یا ناسازگار می‌باشد. مهم‌ترین این مولکول‌ها، پروتئین‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) می‌باشند (فصل ۶ را ببینید). تمام حیوانات یک سویه خالص از لحاظ ژنتیکی یکسان هستند و آنها در تمام ژن‌ها هموزیگوت می‌باشند (به جز کروموزوم‌های جنسی در جنس مذکر). بعکس، حیوانات خالص سویه‌های مختلف و افراد یک گونه ناخالص (به جز دوقلوهای همسان) از نظر بسیاری از ژن‌هایی که به ارث می‌برند، متفاوت می‌باشند.

قوانین پایه ایمونولوژی پیوند که در ابتدا با آزمایش‌های وسیع بر روی موش‌های با ژنتیک مشخص به دست آمد، شامل موارد زیر است (شکل ۳-۱۷):

- سلول‌ها یا اندام‌های پیوندی بین افراد با ژنتیک یکسان (دوقلوهای همسان یا افراد یک سویه خالص از حیوانات) هرگز رد نمی‌شود.
- سلول‌ها یا اندام‌های پیوندی بین افراد با ژنتیک متفاوت و یا دو سویه خالص مختلف از یک گونه همواره رد می‌شوند.
- فرزندان حاصل از آمیزش بین دو سویه خالص مختلف از حیوانات، هرگز پیوند دریافتی از هر یک از والدین خود را رد نخواهند کرد. به بیان دیگر، حیوان F_1 (A × B) پیوندهای دریافتی از حیوان سویه A یا B را رد نمی‌کند. (این قانون در مورد پیوند HSC صدق نمی‌کند هنگامی که سلول‌های NK در یک گیرندهٔ F_1 [A× B] سلول‌های بنیادی خونساز از هر یک از والدین را رد می‌کنند که در قسمت‌های بعدی این فصل شرح خواهیم داد.)
- پیوند از فرزندان حاصل از آمیزش بین دو سویه خالص مختلف از حیوان، توسط هر یک از والدین رد می‌شود. به عبارت دیگر، پیوند از یک حیوان F_1 (A × B) توسط حیوان سویه A یا B رد می‌شود.

این نتایج نشان دادند که مولکول‌های پلی‌مورفیکی که به طور هم قدرت بر روی پیوند بروز می‌کنند، مسئول رد پیوند هستند. پلی‌مورفیسم این حقیقت را نشان می‌دهد که آنتی‌ژن‌های پیوندی در بین افراد یک گونه (به جز دوقلوهای همسان) یا در بین سویه‌های خالص مختلف حیوانات، متفاوت هستند. بروز هم قدرت به این معنا است که هر کدام از ژن‌های کدکننده این مولکول‌ها از هر دو والد به ارث می‌رسند و هر دو آلل والدین بروز می‌کنند. بنابراین حیوانات F_1 (A×B) آلل‌های هر دو سویه A و B را بروز می‌دهند، هر دو بافت A وB را به عنوان خودی می‌شناسند، و نسبت به هر دو پروتئین A و B تحمل القا می‌کنند. برعکس حیوانات خالص A و B تنها یک آلل A یا B را بارز می‌کنند و لذا پروتئین‌های بیان نشده را تحمل نمی‌کنند و بافت‌های حیوان F1 (A×B) که هر دو آلل A و B را بیان می‌کنند به



شکل ۳-۱۷. ژنتیک رد پیوند. در این شکل، دو رنگ مختلف موش‌ها نشان‌دهندهٔ سویه‌های خالص با ژن‌های مختلف، که در اینجا به صورت A و B نشان داده شده است، مولکول‌هایی را کد می‌کنند که برای رد پیوند ضروری است و کمپلکس اصلی سازگار نسجی (MHC) نام دارند. آلل‌های MHC به ارث رسیده از هر دو والد، در پوست فرزند A × B به صورت هم قدرت بروز می‌کنند و در نتیجه این موش‌ها با هر دو رنگ نشان داده شده‌اند. پیوندهای هم‌ژن رد نمی‌شوند **(A)**. آلوگرافت‌ها همیشه رد می‌شوند **(B)**. پیوند از یک والد A یا B توسط فرزند F_1 (A×B) پس‌زده نمی‌شود **(C)**. ولی پیوند از فرزند به هر یک از والدین، رد خواهد شد **(D)**. این پدیده‌ها ناشی از این واقعیت است که فرآورده‌های ژنی MHC مسئول رد پیوند می‌باشند، پیوندها تنها زمانی رد می‌شوند که نوع MHC آنها (که با سبز یا نارنجی نشان داده شده) با موش گیرنده تفاوت داشته باشد.

عنوان بیگانه شناسایی می‌کنند. به همین دلیل، حیوان F_1 (B × A) پیوند سویه‌های A یا B را رد نمی‌کند در حالی که هر دو گیرنده سویه A و B، پیوند از F_1 (A×B) را پس می‌زنند.

ژنتیک رد پیوند، یکی از اولین شواهدی را که تأیید می‌کند سیستم ایمنی آداپتیو آنتی‌ژن‌های خودی را از بیگانه افتراق می‌دهد، نشان می‌دهد. همهٔ افراد معمولاً نسبت به آنتی‌ژن‌های خود تحمل دارند و معمولاً در برابر آنها واکنش ایجاد نمی‌کنند اما در برابر آنتی‌ژن‌های بیگانه واکنش نشان خواهند داد. اکنون شناخته شده است که این یک ویژگی اساسی در سیستم ایمنی طبیعی است، جایی که عموماً آنتی‌ژن‌های بیگانه، میکروب تلقی می‌شوند. در زمینه پیوند اعضا، آنتی‌ژن‌های بیگانه عموماً به معنی محصولات پلی‌مورف ژن‌های MHC می‌باشند.

مولکول‌هایی به نام MHC مسئول واکنش‌های رد قوی و سریع می‌باشند که به پپتیدها متصل و آنها را به لنفوسیت T عرضه می‌کنند. همان‌طور که در فصل ۶ توضیح داده شد، ملکول‌های MHC قبل از اینکه عملکرد فیزیولوژیکشان درک شود، مشخص شدند (نامگذاری شدند). George Snell و همکارانش جفت‌هایی از سویه‌های کانژنیک از موش‌های خالص تولید کردند که از لحاظ ژنتیکی

به جز ژن‌های مسئول رد پیوند یکسان بودند. آنها از این موش‌ها استفاده کردند تا ژن‌های پلی‌مورف کدکنندهٔ اهداف مولکولی رد آلوگرافت را، که ژن‌های MHC نام گرفتند، مشخص نمایند. پیوند اکثر بافت‌ها بین هر دو فرد غیرخویشاوند رد می‌شود. زیرا مولکول‌های MHC بسیار پلی‌مورف می‌باشند و بسیار بعید است که دو فرد غیرخویشاوند، آلل‌های یکسانی را به ارث ببرند. نقش مولکول‌های MHC به عنوان آنتی‌ژن‌هایی که باعث رد پیوند می‌شوند پیامد ماهیت شناخت آنتی‌ژنی سلول T است، که بعداً بحث خواهد شد. یادآوری می‌شود که مولکول‌های MHC انسان آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA) نامیده می‌شوند و در بحث پیوند در انسان اصطلاح MHC و HLA به جای هم به کار می‌روند.

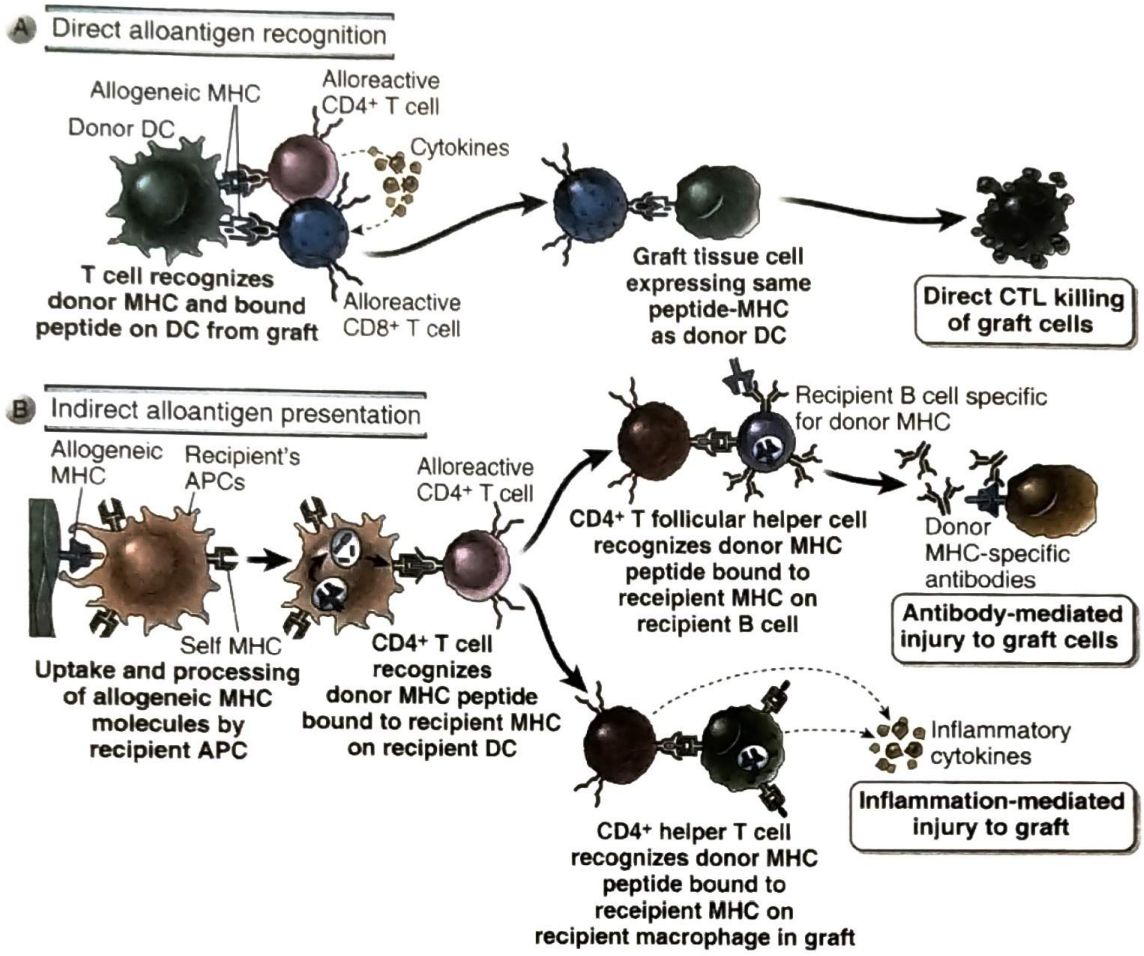
در هر نوع پیوند بین گیرنده و دهنده غیرهمسان از نظر ژنتیکی آنتی‌ژن‌های پلی‌مورف دیگری به غیر از مولکول‌های MHC وجود دارند که ممکن است گیرنده علیه آنها پاسخ ایمنی ایجاد نماید. این آنتی‌ژن‌ها معمولاً رد پیوند ضعیف یا کندتری (تدریجی‌تر) نسبت به مولکول‌های MHC ایجاد می‌کنند و **آنتی‌ژن‌های سازگار بافتی فرعی** (minor histocompatibility antigens) نامیده می‌شوند. نقش آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی در پیوند بالینی اندام‌های توپر کاملاً قطعی نیست، عمدتاً به این دلیل که موفقیت کمی در مشخص‌نمودن آنتی‌ژن‌های درگیر وجود داشته است. به نظر می‌رسد در موش آنتی‌ژن H-Y در جنس نر، هدفی برای شناسایی ایمنی توسط گیرنده‌های موش ماده است که اندام‌های دهندهٔ نر را دریافت می‌کنند. اگرچه در انسان خطر دفع پیوند قلب از یک دهنده مرد به گیرنده زن در مقایسه با پیوندهای هم‌جنس اندکی بیشتر می‌باشد اما به دلیل کمبود دهنده قلب، هم‌جنس نمودن امکان‌پذیر نمی‌باشد. آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی فرعی نقش مهمتری در ایجاد پاسخ‌های پیوند علیه میزبان در پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک دارند که بعداً بحث خواهد شد اما ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های دخیل در این مورد نیز مشخص نشده‌اند.

شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های T

مولکول‌های MHC آلوژن یک پیوند به دو روش مختلف که مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم نامیده می‌شوند، ***جهت شناسایی توسط سلول‌های T گیرنده عرضه می‌شوند*** (شکل ۴-۱۷). مطالعات اولیه نشان دادند که سلول‌های T گیرنده پیوند مولکول‌های MHC دست‌نخورده را در پیوند شناسایی می‌کنند و آن را **عرضه مستقیم** یا (**شناسایی مستقیم**) **آلوآنتی‌ژن‌ها** نامیدند. مطالعات بعدی نشان دادند که گاهی سلول‌های T گیرنده پیوند مولکول‌های MHC بافت پیوندی (دهنده) را همراه مولکول‌های MHC گیرنده شناسایی می‌کنند که نشان‌دهندهٔ این است که مولکول‌های MHC گیرنده باید پروتئین‌های MHC بافت پیوندی آلوژن را به سلول‌های T گیرنده عرضه کنند. این فرآیند **عرضه غیرمستقیم** یا (**شناسایی غیرمستقیم**) نامیده می‌شود و ضرورتاً مشابه شناسایی سایر آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه (مانند میکروب‌ها) است. پاسخ اولیه سلول T به آلوآنتی‌ژن‌های MHC، در نتیجهٔ شناسایی مستقیم یا غیرمستقیم، به احتمال زیاد در غدد لنفاوی درناژ کننده پیوند صورت می‌گیرد که بعداً در مورد آن بحث خواهیم کرد.

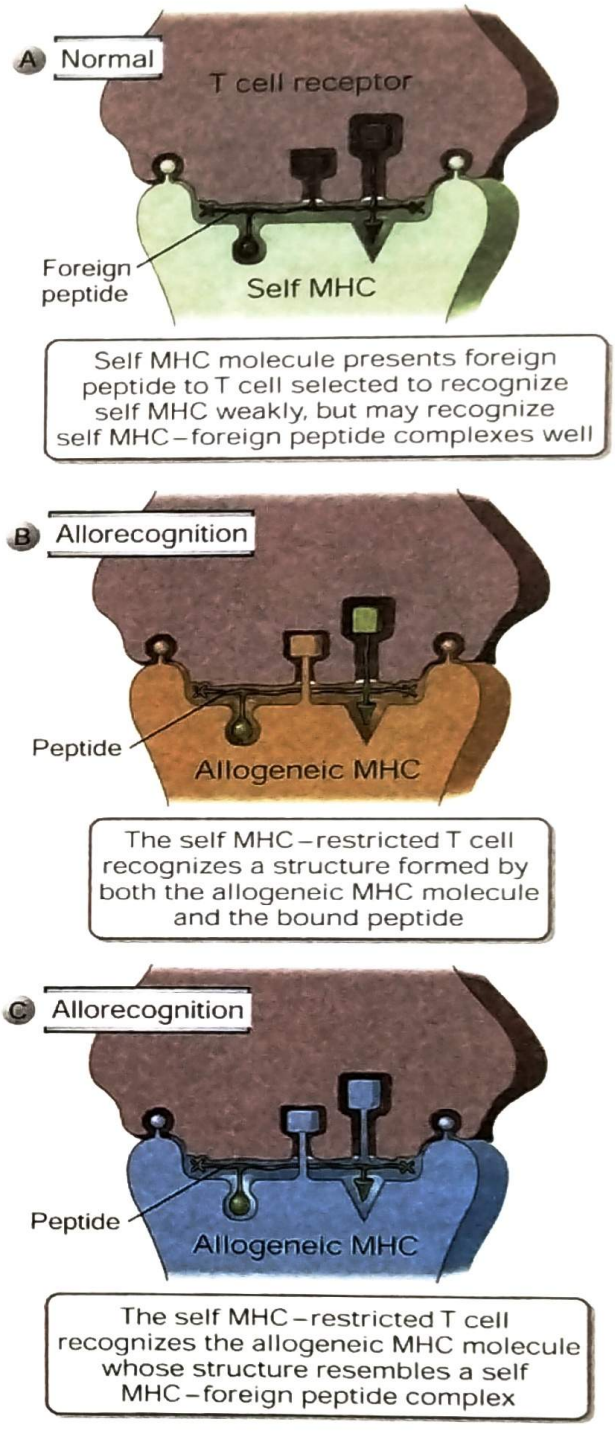
شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی سلول‌های دهنده

در حالت شناسایی مستقیم، مولکول‌های MHC دست‌نخورده بارز شده توسط سلول‌های موجود در بافت پیوندی، بدون نیاز به پردازش در سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) میزبان، توسط سلول‌های T گیرنده پیوند شناسایی می‌شوند (شکل ۴A-۱۷ را ببینید). این موضوع ممکن است یک معما به نظر برسد که سلول‌های T که به طور طبیعی با محدودیت به MHC خودی در طول بلوغشان گزینش شده‌اند، قادر به شناسایی مولکول‌های MHC بیگانه (آلوژنیک یا زنوژنیک) باشند. یک توجیه احتمالی این است که پذیرنده‌های سلول T (TCRs) دارای یک افینیتی ذاتی برای مولکول‌های MHC می‌باشند بدون در نظر گرفتن اینکه آن مولکول‌ها خودی هستند یا بیگانه. علاوه بر این، حین تکامل سلول‌های T در تیموس، گزینش مثبت باعث افزایش بقای سلول‌های T دارای واکنش ضعیف با MHC خودی می‌شود و در میان این سلول‌های T، بسیاری از آنها ممکن است واکنش‌پذیری قوی علیه مولکول‌های MHC آلوژن داشته باشند. اگرچه گزینش منفی در تیموس به نحو مؤثری، سلول‌های T دارای میل پیوندی بالا برای



شکل ۴-۱۷. شناسایی مستقیم و غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن. **A.** شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌های T آلوراکتیو به طور مستقیم، به مولکول MHC دست‌نخورده متصل به پپتید روی سلول دندریتیک یا دیگر APCهای پیوند (دهنده) در غدد لنفاوی اتصال می‌یابد. سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ گیرنده می‌توانند مستقیماً (به ترتیب) MHC کلاس II یا I دهنده را شناسایی کنند و به سلول‌های T یاریگر و CTL تمایز یابند. CTL به طور مستقیم کمپلکس MHC- پپتید عرضه شده روی سلول‌های بافت پیوند همان دهنده را شناسایی می‌کند و آن سلول‌ها را می‌کشد. **B.** شناسایی غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن زمانی اتفاق می‌افتد که مولکول‌های MHC آلوژن حاصل از سلول‌های پیوند توسط APC فرد گیرنده برداشته شده و پردازش شوند و سپس قطعات پپتیدی مولکول‌های MHC آلوژن که شامل اسید آمینه‌های پلی‌مورفیک هستند، به مولکول‌های MHC گیرنده (خودی) متصل شده و عرضه گردند. سلول‌های T یاریگر اختصاصی MHC دهنده که از این راه به وجود آمدند می‌توانند به سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی اختصاصی MHC دهنده که می‌تواند به سلول‌های پیوند صدمه بزند، کمک کنند. همچنین سلول‌های T یاریگر می‌توانند در پیوند به وسیله ماکروفاژهای گیرنده که پپتیدهای مشتق از MHC همان دهنده را عرضه می‌کنند، فعال شوند که منجر به آسیب التهابی در پیوند می‌شود.

MHC خودی را حذف می‌کند (فصل ۸ و ۱۵ را ببینید)، ولی لزوماً سلول‌های T را که قویاً به مولکول‌های MHC آلوژن متصل می‌شوند، حذف نمی‌کند، زیرا مولکول‌های MHC آلوژن در تیموس وجود ندارند. در نتیجه یک گنجینه بالغ سلول‌های T شامل بسیاری از سلول‌های T می‌باشند که با میل پیوندی بالا به مولکول‌های MHC آلوژن متصل می‌شوند. شناسایی مستقیم آلوژن را می‌توان به عنوان نمونه‌ای از یک واکنش متقاطع ایمونولوژیک تصور نمود که در آن سلول T که جهت محدود بودن به MHC خودی انتخاب شده است، قادر به اتصال به مولکول‌های MHC آلوژن با ساختار مشابه می‌باشد و میل پیوندی این اتصال به اندازهٔ کافی بالاست به طوری که اجازه فعال شدن سلول T صادر



شکل ۵-۱۷. اساس مولکولی شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن. شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن به صورت یک واکنش متقاطع در نظر گرفته می‌شود که در آن، سلول T با ویژگی برای کمپلکس مولکول MHC خودی - پپتید بیگانه **(A)**، مولکول MHC آلوژن را نیز شناسایی می‌کند **(C,B)**. پپتیدهای دهنده یا خودی (گیرنده) که به مولکول‌های MHC در پیوند متصل هستند ممکن است در شناسایی آلوژن شرکت کنند **(B)** یا شرکت نکنند **(C)**.

می‌گردد (شکل ۵-۱۷).

مولکول‌های MHC بارز شده روی سطح سلول‌ها به صورت طبیعی حاوی پپتیدهای اتصال یافته هستند و در بعضی موارد این پپتیدها بخشی از ساختار شناسایی شده توسط سلول‌های T آلوراکتیو را تشکیل می‌دهند؛ دقیقاً مانند نقشی که پپتیدها در شناخت طبیعی آنتی‌ژن‌های بیگانه توسط سلول‌های T محدود به MHC خودی دارند (شکل ۵B-۱۷). با این که ممکن است این پپتیدها از پروتئین‌هایی مشتق شده باشند که هم در دهنده و هم در گیرنده وجود دارند، اما در سطح سلول‌های بافت پیوندی توسط مولکول‌های MHC آلوژن نمایش داده می‌شوند. بنابراین کمپلکس‌های پپتیدها (خودی یا بیگانه) و مولکول‌های MHC آلوژن از کمپلکس‌های MHC خودی - پپتید خودی متفاوت به نظر می‌رسند. در موارد دیگر، ممکن است شناسایی مستقیم و فعال شدن سلول T آلوراکتیو صرف نظر از پپتیدی که توسط مولکول MHC آلوژنیک حمل می‌شود، صورت پذیرد. زیرا واحدهای اسید آمینه‌ای پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC آلوژن به تنهایی ساختاری را تشکیل می‌دهند که مشابه MHC خودی به همراه پپتید است (شکل ۵C-۱۷).

پاسخ‌های سلول T به مولکول‌های MHC آلوژن که به طور مستقیم عرضه شده‌اند، بسیار قوی می‌باشد؛ زیرا تعداد زیادی سلول T وجود دارند که می‌توانند مستقیماً هر پروتئین MHC آلوژن منفرد را شناسایی کنند. تخمین زده می‌شود که ۱ تا ۱۰٪ از کل سلول‌های T در یک فرد می‌توانند یک مولکول MHC آلوژن را در سطح سلول دهنده مستقیماً شناسایی کنند و علیه آن واکنش دهند. در تضادی قابل توجه، در یک عفونت، فراوانی سلول‌های T بکر که علیه پپتیدهای میکروبی عرضه شده روی مولکول‌های MHC خودی واکنش می‌دهند تقریباً ۱ در 10^5 یا 10^6 سلول T می‌باشد. چندین توجیه برای این تعداد بالای سلول‌های T آلوراکتیو وجود دارد.

- پپتیدهای متفاوت بسیاری که از پروتئین‌های سلولی دهنده مشتق شده‌اند، ممکن است با یک مولکول MHC آلوژن منفرد همراه شده و هر کدام از این مجموعه‌های MHC - پپتید از نظر تئوری می‌توانند یک کلون متفاوت از سلول‌های T گیرنده را فعال کنند.

برعکس، بیشتر میکروب‌ها یا آنتی‌ژن‌های پروتئینی، حاوی پپتیدهای غالب ایمنی نسبتاً کمی هستند که می‌توانند به وسیلهٔ مولکول‌های MHC خودی هر فرد در هر زمانی ارائه شوند، پس کلون‌های کمی از سلول‌های T فعال می‌شوند. تخمین زده می‌شود که از هزاران مولکول MHC روی APC آلوژن، بسیاری از آنها می‌توانند توسط سلول T آلوراکتیو در یک زمان شناسایی شوند. به هر حال در شرایط عفونت کمتر از ۱ درصد (شاید حدود ۰/۱ درصد) از مولکول‌های MHC خودی موجود بر سطح یک APC، به طور طبیعی یک پپتید میکروبی را در یک زمان عرضه می‌کنند و توسط سلول‌های T اختصاصی این آنتی‌ژن‌های میکروبی شناسایی می‌شوند.

- مولکول‌های MHC آلوژن می‌توانند نه تنها پپتیدهای بیگانه از سلول دهنده بلکه پپتیدهای خودی را هم نمایش دهند و این کمپلکس پپتید خودی- MHC بیگانه قادر به فعال کردن سلول T می‌باشد. چون این کمپلکس‌ها به صورت نرمال در تیموس یا بافت‌های محیطی بارز نمی‌شوند، در گزینش منفی سلول‌های T که می‌توانند سلول‌های آلوژن پیوند را شناسایی کنند، شرکت نکرده‌اند؛ لذا می‌توانند به صورت بالقوه باعث ایجاد آسیب به پیوند گردند. برعکس سلول‌های T اختصاصی برای پپتیدهای خودی که به وسیلهٔ مولکول‌های MHC خودی نمایش داده می‌شوند طی گزینش منفی در تیموس و به وسیلهٔ مکانیسم‌های تحمل محیطی حذف می‌شوند (فصل ۸ و ۱۵ را ببینید). بنابراین، اگر MHC آلوژن باشد، طیف کمپلکس‌های پپتید MHC که می‌توانند سلول‌های T را فعال کنند خیلی بیشتر می‌باشد.
- بسیاری از سلول‌های T که به یک مولکول MHC آلوژن (حتی در برخورد اول) پاسخ می‌دهند، سلول‌های T خاطره هستند. امکان دارد که این سلول‌های خاطره طی تماس قبلی با سایر آنتی‌ژن‌های بیگانه (برای مثال، میکروب‌ها) ایجاد شده باشند و با مولکول‌های MHC آلوژن واکنش متقاطع نشان دهند. این سلول‌های خاطره نه تنها از جمعیت سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن تکثیر می‌یابند، بلکه پاسخ دهندگان قوی‌تر و سریع‌تری در مقایسه با لنفوسیت‌های بکر هستند. بنابراین در مقایسه با پاسخ اولیه حین مواجهه با یک میکروب، این سلول‌های T خاطره آلوراکتیو، در ایجاد یک پاسخ قوی‌تر به آلوگرافت جدید، مشارکت می‌کنند.

شناسایی مستقیم آلوژن می‌تواند هر دو سلول $CD4^+$ T و $CD8^+$ را تولید کند که آنتی‌ژن‌های پیوند را شناسایی کرده و به رد پیوند کمک کند. نقش پاسخ سلول T آلوراکتیو در رد پیوند بعداً توضیح داده می‌شود.

شناسایی غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها

در مسیر غیرمستقیم، مولکول‌های MHC دهنده (آلوژن) توسط APCهای گیرنده به دام افتاده و پردازش می‌شوند و پپتیدهای مشتق شده از مولکول‌های MHC آلوژن همراه با مولکول‌های MHC خودی عرضه می‌شوند (شکل ۴B-۱۷). بنابراین، پپتیدهای مولکول‌های MHC آلوژن توسط APC های میزبان نمایش داده می‌شوند و همانند آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی معمول توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند. از آنجایی که مولکول‌های MHC آلوژن توالی اسید آمینه متفاوتی از انواع موجود در میزبان دارند، می‌توانند پپتیدهای بیگانه‌ای را ایجاد کنند که متصل به مولکول‌های MHC خودی بر سطح APC های میزبان هستند. هر مولکول MHC آلوژن می‌تواند منجر به تولید پپتیدهای بیگانه متعددی شود که برای میزبان بیگانه هستند و هر کدام توسط کلون‌های T مختلفی شناسایی می‌شوند. عرضه غیرمستقیم می‌تواند منجر به شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها به وسیله سلول‌های $CD4^+$ T شود زیرا آلوآنتی‌ژن‌ها توسط APC های میزبان عمدتاً از مسیر اندوزومی - وزیکولی (در نتیجه فاگوسیتوز) برداشته می‌شوند و بنابراین به وسیلهٔ مولکول‌های MHC کلاس II عرضه می‌گردند. به نظر می‌رسد برخی آنتی‌ژن‌های سلول‌های فاگوسیتوز شده بافت پیوندی وارد مسیر عرضه آنتی‌ژن MHC کلاس I می‌شوند و به صورت غیرمستقیم توسط سلول‌های $CD8^+$ T شناسایی می‌شوند. این پدیده مثالی از عرضه متقاطع یا حساس‌شدن متقاطع (cross-priming) است (شکل ۱۴-۶) که در آن سلول‌های دندریتیک پروتئین‌های سایر سلول‌ها، نظیر پیوند، را بلع نموده، پروتئین‌ها به سیتوزول منتقل می‌شود، به جایی که به وسیلهٔ

پروتئازوم تبدیل به پپتید می‌شوند و پپتیدها بر سطح مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌شوند تا لنفوسیت $CD8^+$ T را فعال یا آماده (prime) نمایند.

دلایلی که نشان می‌دهد شناسایی غیرمستقیم مولکول‌های MHC آلوژن نقش مهمی در رد پیوند دارند از مطالعات انجام یافته در موش‌های حذف ژن شده (knock out) که MHC کلاس II را بروز نمی‌دهند، منشأ گرفته است. برای نمونه، پیوند پوست از موش‌های دهندهٔ فاقد MHC کلاس II می‌تواند پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T (محدود به MHC کلاس II) گیرنده را در برابر پپتیدهای مشتق از مولکول‌های MHC کلاس I دهنده القاء نماید. در این مطالعات، مولکول‌های MHC کلاس I دهنده پردازش شده و توسط مولکول‌های MHC کلاس II بر سطح APCهای گیرنده عرضه می‌شوند و سلول‌های T یاریگر گیرنده را تحریک می‌کنند. شواهدی به دست آمده است که عرضهٔ غیرمستقیم آنتی‌ژن ممکن است در رد مزمن آلوگرافت‌ها مشارکت کند (بعداً شرح داده خواهد شد). در گیرندگان آلوگرافت قلب و کبد، سلول‌های $CD4^+$ T می‌توانند پپتیدهای مشتق شده از MHC دهنده را که به وسیلهٔ APC های خود بیمار عرضه شده‌اند، شناسایی کنند و فعال گردند. از آنجا که DCهای بافت پیوندی با DCهای میزبان جایگزین می‌شوند، مسیر غیرمستقیم با گذشت زمان بعد از پیوند اهمیت بیشتری می‌یابد.

فعال شدن و اعمال اجرایی لنفوسیت‌های T آلوراکتیو

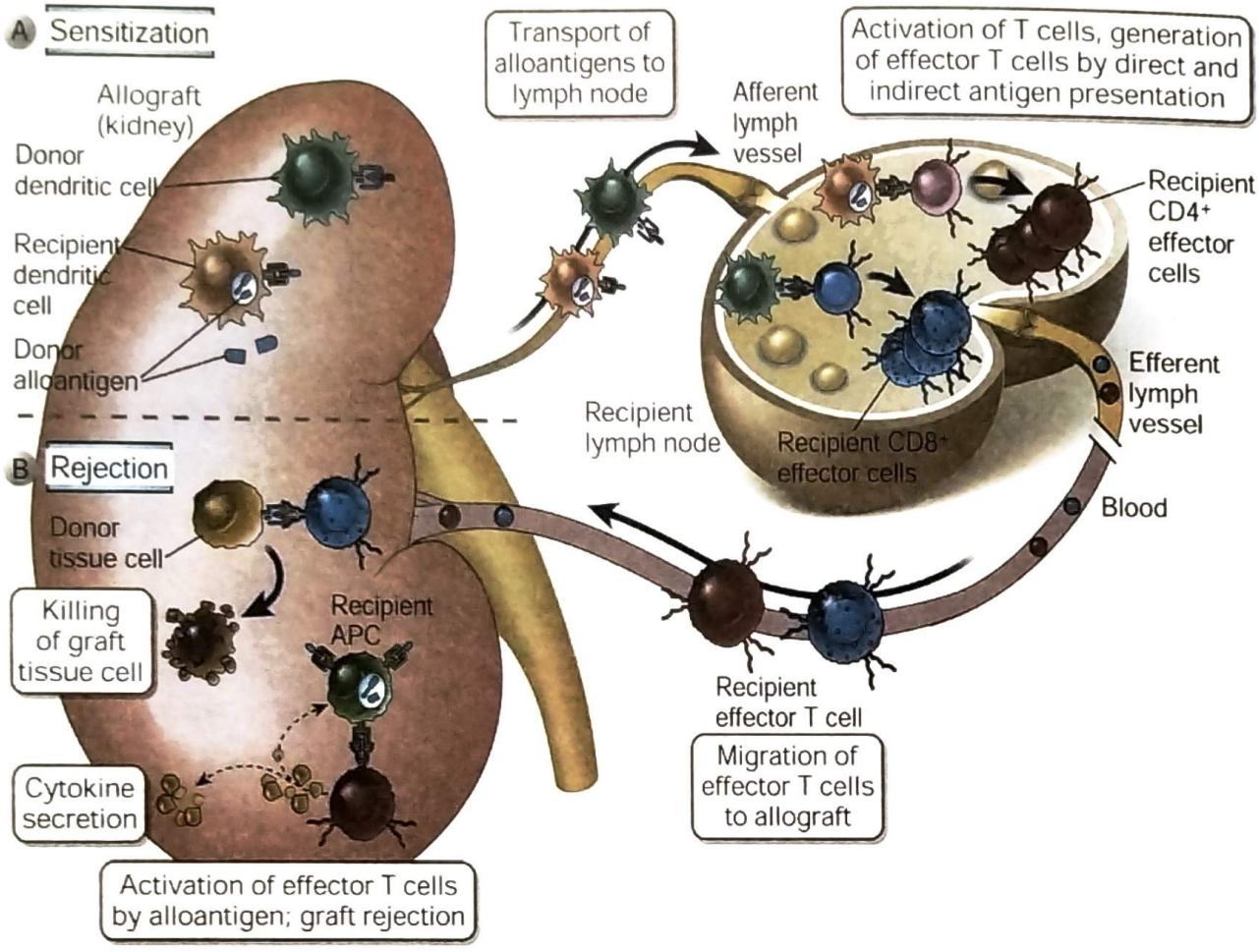
هنگامی که لنفوسیت‌ها آلوآنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، فعال شده، تکثیر و تمایز می‌یابند و اعمال اجرایی انجام می‌دهند که می‌تواند به پیوند آسیب رساند. مراحل فعال‌سازی مشابه واکنش لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های میکروبی می‌باشد که قبلاً شرح داده شد.

فعال‌شدن لنفوسیت‌های T آلوراکتیو

پاسخ سلول T به یک عضو پیوندی ممکن است در گره‌های لنفی درناژکننده بافت پیوندی آغاز شود (شکل ۶-۱۷). اغلب اندام‌ها دارای APC های مقیم مانند سلول‌های دندریتیک هستند و بنابراین عضو پیوند شده به همراه خود APC هایی را حمل می‌کند که مولکول‌های MHC دهنده را بروز می‌دهند. این APC های دهنده به گره‌های لنفی ناحیه‌ای مهاجرت کرده و روی سطح خود مولکول‌های MHC کلاس I یا II آلوژن پردازش نشده را به ترتیب به سلول‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$ گیرنده عرضه می‌کنند (مسیر مستقیم شناسایی آلوژن). سلول‌های دندریتیک گیرنده نیز ممکن است به داخل بافت پیوندی مهاجرت کنند، آلوآنتی‌ژن‌های بافت پیوندی را برداشت کرده و آنها را به گره‌های لنفی درناژکننده برگردانند، جایی که آنها عرضه می‌شوند (مسیر غیرمستقیم). اتصال بین عروق لنفاوی در آلوگرافت‌ها و گره‌های لنفی گیرنده از طریق جراحی در طی فرآیند پیوند قطع می‌گردد و احتمالاً با واسطهٔ رشد کانال‌های لنفاوی جدید در پاسخ به محرک‌های التهابی تولید شده حین پیوند مجدداً برقرار می‌شود. لنفوسیت‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ بکر که به طور طبیعی وارد گره‌های لنفی می‌شوند با این آلوآنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند، تکثیر پیدا کرده و به سلول‌های T یاریگر مجری و لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) تمایز می‌یابند. این فرآیند گاهی حساس‌شدن (sensitization) به آلوآنتی‌ژن‌ها نامیده می‌شود. با مکانیسمی که قبلاً مطرح شد، سلول‌های T مجری به داخل پیوند (گرافت) باز گشته و باعث رد پیوند می‌شوند.

همان طور که قبلاً ذکر شد، بسیاری از سلول‌های T که به آنتی‌ژن‌های MHC آلوژن در یک پیوند جدید پاسخ می‌دهند، سلول‌های T خاطره با واکنش‌پذیری متقاطع می‌باشند که قبل از پیوند در برخورد با آنتی‌ژن‌های محیطی تولید شده‌اند. سلول‌های T خاطره برخلاف سلول‌های T بکر، ممکن است برای فعال شدن نیازی به عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های DC ها در گره‌های لنفی نداشته باشند و مستقیماً به بافت پیوندی مهاجرت کرده و توسط APCها یا سلول‌های بافتی که آلوآنتی‌ژن‌ها را نمایش می‌دهند، فعال گردند.

پاسخ سلول‌های T آلوراکتیو به مولکول‌های MHC بیگانه را می‌توان در in vitro به وسیلهٔ **واکنش مختلط لنفوسیتی** (MLR) تجزیه و تحلیل کرد که در آن لنفوسیت‌های دو فردی که از نظر ژنتیکی متفاوت هستند با هم در محیط کشت سلولی مخلوط می‌شوند. سلول‌های T یک فرد با شناسایی مولکول‌های MHC آلوژن سطح



شکل ۶-۱۷. فعال‌شدن سلول‌های T آلوراکتیو. A. در وضعیت شناسایی مستقیم آلوژن، سلول‌های دندریتیک دهنده در آلوگرافت به بافت‌های لنفی ثانویه مهاجرت می‌کنند، جایی که آنها مولکول‌های MHC آلوژن را به طور مستقیم به سلول‌های T میزبان عرضه می‌کنند. فقط سلول‌های $CD8^+$ T شناسایی کننده MHC-I دهنده نشان داده شده است اما سلول‌های $CD4^+$ T نیز به طور مستقیم MHC کلاس II دهنده را شناسایی می‌کنند. در وضعیت شناسایی غیرمستقیم آلوژن، سلول‌های دندریتیک گیرنده که وارد آلوگرافت می‌شوند پروتئین‌های MHC دهنده را به بافت‌های لنفاوی ثانویه منتقل کرده و پپتیدهای مشتق شده از این پروتئین‌های MHC را به سلول‌های T آلوراکتیو میزبان عرضه می‌کنند. این فرآیند برای سلول‌های $CD4^+$ T نشان داده شده است و شناسایی غیرمستقیم MHC آلوژن توسط سلول‌های $CD8^+$ T احتمالاً کمتر اهمیت دارد. در هر دو حالت، بعد از شناسایی آلوراکتیو مستقیم و غیرمستقیم، سلول‌های T فعال شده و به سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ و CTL $CD8^+$ اجرایی تمایز می‌یابند. **B.** سلول‌های T اجرایی آلوراکتیو به داخل آلوگرافت مهاجرت کرده، توسط آلوآنتی‌ژن‌ها مجدداً فعال شده و باعث آسیب به پیوند می‌شوند. در پیوند، شناسایی مستقیم آلوژنیک MHC کلاس I به وسیلهٔ CTL $CD8^+$ برای کشتن سلول‌های پارانشیم پیوند مورد نیاز است، زیرا این سلول‌ها فقط MHC آلوژنیک را بیان می‌کنند. بالعکس، سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ که به صورت مستقیم یا غیرمستقیم MHC کلاس II آلوژنیک را شناسایی می‌کنند، می‌توانند به وسیلهٔ APC دهنده یا میزبان فعال شوند و هر دو می‌توانند التهابی را که باعث آسیب بافت می‌شود، پیش برند.

سلول‌های فرد دیگر فعال می‌شود. MLR در گذشته به عنوان تست بالینی پیش‌بینی کننده رد پیوند وابسته به سلول T و همچنین به عنوان یک مدل in vitro به منظور مطالعه مکانیسم الوراکتیویتی استفاده می‌شد. اما امروزه عمدتاً اهمیت تاریخی دارد.

نقش تحریک کمکی در پاسخ‌های سلول T به آلوآنتی‌ژن‌ها

علاوه بر شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها، تحریک کمکی سلول‌های T توسط مولکول‌های B7 موجود بر سطح APCها نیز در فعال‌نمودن سلول‌های T آلوراکتیو حائز اهمیت است. تحریک کمکی به احتمال زیاد برای فعال‌شدن سلول‌های T آلوراکتیو بکر مهم می‌باشد؛ با این وجود، پاسخ‌های سلول T خاطره آلوراکتیو نیز می‌تواند به وسیلهٔ تحریک کمکی افزایش یابد. رد آلوگرافت‌ها و تحریک سلول‌های T آلوراکتیو در یک MLR می‌توانند به وسیلهٔ متوقف کردن مولکول‌های B7 مهار شوند. آلوگرافت‌ها با پیوند به موش‌های حذف ژن شده (CD-80) B7-1 و (CD-86) B7-2 در مقایسه با پیوند به موش‌های طبیعی مدت زمان بیشتری بقاء می‌یابند. همانطور که بعداً بحث خواهد شد، بلوک‌کردن کمک محرک B7 یک استراتژی درمانی برای مهار رد پیوند در انسان نیز می‌باشد.

نیاز به تحریک کمکی باعث این سؤال جالب شده است که چرا این کمک محرک‌ها در غیاب عفونت که ما قبلاً آن را با عنوان محرک فیزیولوژیک برای بروز کمک محرک‌ها تشریح کردیم روی APC های بافت پیوندی بارز شده‌اند، (فصل ۹ را ببینید). یک احتمال این است که پاسخ ذاتی به آسیب‌های ایسکمیک بعضی سلول‌ها در پیوند، که قبلاً بحث شد، منجر به افزایش بروز کمک محرک‌ها روی APCها می‌شود.

اعمال اجرایی سلول‌های T آلوراکتیو

سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ آلوراکتیو که به وسیلهٔ آلوآنتی‌ژن‌های بافت پیوندی فعال شده‌اند با مکانیسم‌های مجزایی باعث رد پیوند می‌شوند (شکل ۶-۱۷ را ببینید). سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ به سلول‌های مجری تولیدکننده سایتوکاین تمایز می‌یابند که از طریق ایجاد التهاب با واسطه سایتوکاین‌ها مشابه واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH) به بافت پیوندی آسیب وارد می‌کنند (فصول ۱۰ و ۱۹ را ببینید). سلول‌های T $CD8^+$ به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) تمایز می‌یابند و سلول‌های موجود در پیوند را می‌کشند.

تنها CTLهایی که به وسیلهٔ شناسایی مستقیم MHC آلوژن ایجاد شده‌اند می‌توانند سلول‌های پیوند را بکشند، در حالی که هر دو دسته CTLها و سلول‌های T یاریگر ایجاد شده به وسیلهٔ هرکدام از مسیرهای مستقیم یا غیرمستقیم شناسایی آلوآنتی‌ژن می‌توانند باعث آسیب به بافت پیوندی با واسطه سایتوکاین‌ها شوند. CTL های $CD8^+$ که به وسیلهٔ شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن دهنده در سطح APCهای دهنده ایجاد شده‌اند، می‌توانند مولکول‌های MHC مشابه در سطح سلول‌های پارانشیمی پیوند را شناسایی کرده و موجب کشتن آن سلول‌ها شوند. این سلول‌های T همچنین سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که باعث التهاب آسیب‌رسان می‌شوند. برعکس هر CTL $CD8^+$ که در پاسخ به شناسایی غیرمستقیم MHC آلوژن ایجاد شده، محدود به شناسایی پپتیدهای این مولکول‌های MHC آلوژن هست که متصل به مولکول‌های MHC گیرنده (خودی) می‌باشند. بنابراین سلول‌های T توانایی کشتن سلول‌های پیوندی بیگانه را نخواهند داشت به این دلیل که سلول‌های پیوند، مولکول‌های MHC گیرنده را بارز نمی‌کنند. زمانی که سلول‌های T $CD4^+$ اجرایی به وسیلهٔ شناسایی مستقیم یا غیرمستقیم MHC آلوژن به وجود می‌آیند، مکانیسم اصلی رد پیوند، التهاب ناشی از سایتوکاین‌های تولیدی توسط سلول‌های T مجری می‌باشد. سلول‌های T $CD8^+$ که توسط مسیر غیرمستقیم فعال شده‌اند نیز از طریق تولید سایتوکاین‌های التهابی احتمالاً به رد پیوند کمک می‌نمایند. احتمالاً، سلول‌های اجرایی که به وسیلهٔ مسیر غیرمستقیم فعال می‌شوند به داخل گرافت، ارتشاح یافته و پپتیدهای مولکول‌های MHC پیوند را که به وسیله APCهای میزبان که به درون بافت پیوندی وارد و عرضه شده‌اند شناسایی می‌کنند.

فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو، تولید و اعمال آلوآنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های پیوندی که آنتی‌بادی‌های اختصاصی دهنده (donor-specific antibodies) نامیده می‌شوند، نیز در رد پیوند دخالت دارند. بیشتر آلوآنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا همانند آنتی‌بادی‌های تولیدشده علیه سایر آنتی‌ژن‌های پروتئینی از طریق فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو با واسطه سلول T یاریگر

ایجاد می‌شوند (فصل ۱۲ را ببینید). آنتی‌ژن‌هایی که اغلب به وسیله آلوآنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند مولکول‌های MHC دهنده هستند که شامل پروتئین‌های MHC کلاس I و II می‌باشند. مراحل احتمالی وقایعی که سبب ایجاد سلول‌های تولیدکننده آلوآنتی‌بادی‌ها می‌شوند، این گونه است که لنفوسیت‌های B بکر مولکول‌های MHC بیگانه را شناسایی کرده، سپس این پروتئین‌ها را به داخل فرو برده، پردازش می‌کنند و سپس پپتیدهای مشتق از آنها را به سلول‌های T یاریگری عرضه می‌کنند که قبلاً به وسیلهٔ همان پپتیدها عرضه شده توسط سلول‌های دندریتیک فعال شده‌اند (شکل ۴-۱۷ را ببینید). بنابراین فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو مثالی از عرضه غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌هاست. به علاوه، آنتی‌بادی‌های اختصاصی دهنده علیه آلوآنتی‌ژن‌های غیر HLA نیز در رد پیوند دخیل می‌باشند.

آنتی‌بادی‌های آلوراکتیو تولید شده در گیرندگان پیوند در مکانیسم‌های اجرایی مشابهی که آنتی‌بادی‌ها برای مبارزه با عفونت‌ها به کار می‌برند، درگیر هستند. این مکانیسم‌ها شامل فعال کردن کمپلمان، هدف‌گیری و فعال کردن نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های NK از طریق اتصال به پذیرنده‌های Fc می‌باشد. همان طور که در ادامه بحث می‌شود، از آنجا که آنتی‌ژن‌های MHC در سطح سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند، در اکثر آسیب‌های ناشی از آلوآنتی‌بادی‌ها، عروق بافت پیوندی مورد هدف قرار می‌گیرند.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی به آلوگرافت‌ها

علاوه بر پاسخ‌های ایمنی آداپتیو برای تفاوت‌های آلوآنتی‌ژنی بین دهنده و گیرنده پیوند اختصاصی هستند، ایمنی ذاتی نیز نقش مهمی در نتیجهٔ پیوند بازی می‌کند. قطع خونرسانی به بافت‌ها و اندام‌ها در فاصله زمانی جداشدن از اهداکننده و قرارگیری در میزبان معمولاً باعث درجاتی از آسیب ایسکمیک می‌شود. این موضوع می‌تواند در بروز الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) در پیوند نقش داشته باشد (فصل ۴ را ببینید) که می‌تواند باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی، به واسطهٔ سلول‌های ایمنی ذاتی درون بافت پیوندی و همچنین سیستم ایمنی ذاتی فرد گیرنده، گردد. این پاسخ‌های ذاتی می‌توانند مستقیماً باعث آسیب به بافت پیوندی شوند. همچنین، تصور می‌شود این پاسخ‌ها بتوانند از طریق افزایش مهاجرت سلول‌های T خاطره آلوراکتیو گردشی به بافت و فعال کردن APCها، باعث تشدید پاسخ‌های ایمنی آداپتیو گردند، نظیر آنچه در پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها مشاهده می‌شود (فصل ۶ را ببینید). فعال‌سازی APCها باعث افزایش بروز کمک محرک‌ها و تولید سایتوکاین‌ها و در نتیجه فعال‌شدن اولیه لنفوسیت‌های T آلوراکتیو بکر می‌شود. علاوه بر این سلول‌های NK میزبان می‌توانند به نبود مولکول‌های MHC خودی بر سطح بافت پیوندی پاسخ داده (فصل ۴ را ببینید) و در رد پیوند مشارکت نمایند.

الگوها و مکانیسم‌های رد آلوگرافت

تاکنون اساس مولکولی شناسایی آلوآنتی‌ژن و سلول‌هایی را که در شناسایی و پاسخ‌دهی به آلوگرافت‌ها نقش دارند، شرح دادیم. اینک مکانیسم‌های اجرایی را که توسط سیستم ایمنی برای رد آلوگرافت‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، بررسی می‌کنیم. در مدل‌های تجربی مختلف و در پیوند بالینی، سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ آلوراکتیو و آلوآنتی‌بادی‌ها همگی می‌توانند سبب رد پیوند آلوژن شوند. این سلول‌های مختلف مجری ایمنی با مکانیسم‌های متفاوت سبب رد پیوند می‌شوند و هر سه این عوامل می‌توانند به صورت همزمان در رد پیوند دخیل باشند.

بنا به دلایل تاریخی، رد پیوند معمولا به جای مکانیسم‌های اجرایی ایمنی، بر اساس زمان رد پیوند بعد از پیوند و مشخصات هیستوپاتولوژی طبقه‌بندی می‌شود. براساس تجربه‌ای که از پیوند کلیه به دست آمده است، الگوهای آسیب بافتی (هیستوپاتولوژیک) را به صورت فوق حاد، حاد یا مزمن نامگذاری می‌کنند. در نظر گرفتن رد پیوند در زمینه این الگوها مفید است، زیرا مکانیسم ایمنی رد پیوند به خوبی با این الگوها مرتبط است. بحث ما در خصوص انواع رد پیوند با تکیه بر مکانیسم‌های ایمنی زمینه‌ای به جای ویژگی‌های پاتولوژیک یا بالینی خواهد بود.

رد فوق حاد

رد فوق حاد با انسداد ترومبوتیک (لخته‌ای) رگ‌های خونی پیوند مشخص می‌شود که در عرض چند دقیقه تا

چند ساعت بعد از اتصال رگ‌های خونی میزبان به رگ‌های خونی عضو پیوندی آغاز می‌گردد و به واسطهٔ آنتی‌بادی‌های از پیش‌ساخته شده‌ای که در گردش خون میزبان وجود دارند و به آنتی‌ژن‌های اندوتلیال دهنده متصل می‌شوند، صورت می‌گیرد (شکل ۷A-۱۷). اتصال آنتی‌بادی به اندوتلیوم باعث فعال‌شدن کمپلمان می‌گردد و آنتی‌بادی ومحصولات کمپلمان در همراهی با هم تغییراتی را در اندوتلیوم پیوند ایجاد می‌کنند که سبب به وجودآمدن ترومبوز داخل عروقی می‌شوند. فعال‌شدن کمپلمان منجر به آسیب سلول‌های اندوتلیال و در معرض قرارگرفتن پروتئین‌های غشاء پایه زیر اندوتلیالی می‌شود که پلاکت‌ها را فعال می‌کند. سلول‌های اندوتلیال تحریک‌شده، فاکتور فون ویلبراند (von Willebrand factor) با وزن مولکولی بالا را ترشح می‌کنند که باعث چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها می‌شود. سلول‌های اندوتلیال و پلاکت‌ها هر دو دستخوش وزیکولاسیون غشا (ایجاد وزیکول در غشا) می‌شوند که منجر به ریزش ذرات لیپید و پیشرفت انعقاد می‌شوند. سلول‌های اندوتلیال پروتئوگلیکان‌های دارای هپاران سولفات سطحی خود را که در حالت طبیعی با آنتی‌ترومبین III واکنش می‌دهند تا جلوی انعقاد را بگیرند، نیز از دست می‌دهند. این فرآیند در ایجاد ترومبوز و انسداد عروقی دخالت دارد (شکل ۷B-۱۷ را ببینید) و عضو پیوندی دچار نکروز ایسکمیک غیرقابل برگشت می‌شود.

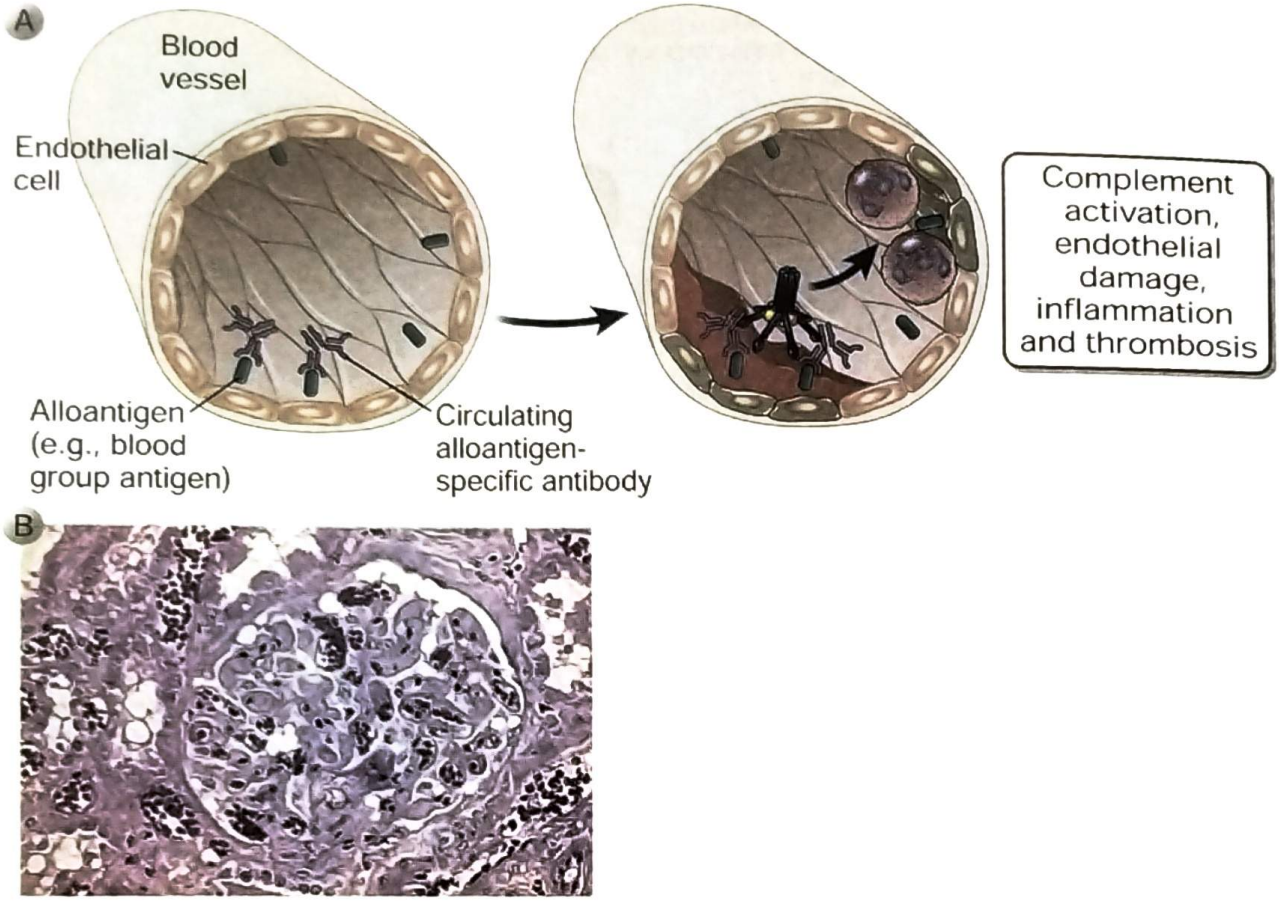
در روزهای اول پیوند، رد فوق حاد اغلب با واسطهٔ آلوآنتی‌بادی‌های IgM از پیش ساخته شدهٔ اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی گروه خونی ABO می‌باشند، این آنتی‌ژن‌ها بر سطح گلبول‌های قرمز و سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند. این آنتی‌بادی‌های طبیعی در بسیاری از افراد وجود دارند (بعداً بحث می‌شود). امروزه، رد فوق حاد به واسطهٔ آنتی‌بادی‌های ضد ـ ABO بسیار نادر است زیرا تمام دهندگان و گیرندگان پیوند به گونه‌ای انتخاب می‌شوند که گروه‌های ABO سازگار داشته باشند. رد فوق حاد به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های طبیعی اختصاصی برای انواع آنتی‌ژن‌ها که در بین گونه‌ها متفاوت می‌باشد یک مانع اصلی در پیوند زنوژن می‌باشد و همین امر استفاده از اندام‌های حیوانی برای پیوندهای انسانی را محدود کرده است.

در حال حاضر اگر نمونه نادری از رد فوق حاد روی دهد، معمولاً به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های IgG تولیدشده بر علیه آلوآنتی‌ژن‌های پروتئینی نظیر مولکول‌های MHC دهنده یا علیه آلوآنتی‌ژن‌های کمتر شناخته شده بر سطح سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها ایجاد می‌شوند. چنین آنتی‌بادی‌هایی معمولاً در نتیجهٔ تماس قبلی با آلوآنتی‌ژن‌ها از طریق انتقال خون، پیوند قبلی یا بارداری‌های متعدد تولید می‌شوند. اگر سطح این آنتی‌بادی‌های آلوراکتیو پایین باشد، رد فوق حاد ممکن است به آهستگی یعنی در طی چندین روز بروز کند. اما شروع آن زودتر از رد حاد اتفاق می‌افتد. همان طوری که در قسمت‌های بعدی فصل شرح خواهیم داد، بیمارانی که به آلوگرافت نیاز دارند، قبل از عمل پیوند از نظر وجود آنتی‌بادی‌هایی که به سلول‌های خونی فرد دهندهٔ عضو متصل می‌شوند، مورد آزمایش قرار می‌گیرند تا از استفاده عضوی که در آینده ممکن است دچار رد فوق حاد شود، جلوگیری گردد.

در موارد نادر که باید پیوند بین گیرندگان و دهندگان با ABO ناسازگار انجام شود بقای پیوند را ممکن است بتوان به وسیله تخلیه شدید آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B افزایش داد. گاهی چنانچه بافت پیوندی به سرعت رد نشود، حتی در حضور آنتی‌بادی ضد پیوند نیز بقاء می‌یابد. یک مکانیسم محتمل برای این مقاومت در برابر رد فوق حاد بروز افزایش یافته پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان روی سلول‌های اندوتلیال پیوند است، یک سازگاری مفید بافتی که *accommodation* نامیده می‌شود.

رد حاد

رد حاد یک فرآیند آسیب عروق خونی و پارانشیمی است که توسط سلول‌های T آلوراکتیو و آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شود. قبل از روش‌های جدید سرکوب ایمنی، رد حاد اغلب چند روز تا چند هفته پس از عمل پیوند ایجاد می‌شد. زمان آغاز رد حاد بیانگر زمان مورد نیاز جهت به وجود آمدن سلول‌های T مجری آلوراکتیو و آنتی‌بادی‌ها در پاسخ به پیوند می‌باشد. در تجربه بالینی کنونی، در صورتی که سرکوب ایمنی به هر دلیلی کاهش یابد دوره‌های رد حاد می‌توانند با تأخیر بیشتری، حتی سال‌ها پس از پیوند، ایجاد گردند. گرچه الگوهای رد حاد به انواع به واسطه سلول T (سلولی) و به

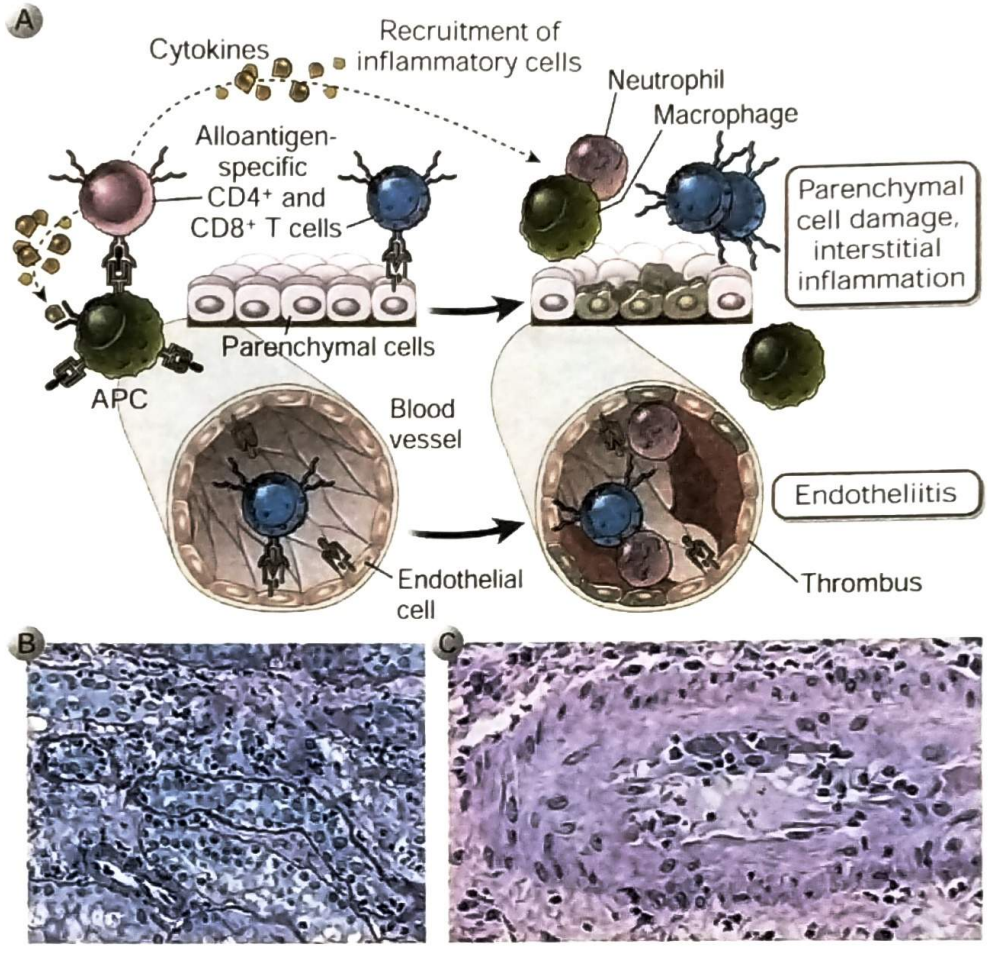


شکل ۷-۱۷. رد فوق حاد. A. در رد فوق حاد، آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده با اندوتلیوم رگ وارد واکنش شده و کمپلمان را فعال می‌کنند و باعث ترومبوز سریع داخل عروقی و نکروز در دیوارهٔ رگ می‌شوند. **B.** در پیوند کلیه، رد فوق حاد گلومرول‌ها را درگیر می‌کند. ویژگی‌های کلی آن شامل آسیب اندوتلیال، ترومبوز و ارتشاح لکوسیتی می‌باشد.

واسطه آنتی‌بادی (هومورال) تقسیم می‌شوند ولی اغلب هر دو الگو در یک عضو پس زده شده به صورت حاد وجود دارند.

رد سلولی حاد

مکانیسم‌های اصلی رد سلولی حاد شامل کشتن سلول‌های پارانشیمی و سلول‌های اندوتلیال پیوند با واسطه CTL و التهاب حاصل از سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های T یاریگر می‌باشد (شکل ۱۷-۸A را ببینید). در بررسی بافتی آلوگرافت‌های کلیه (که این نوع رد پیوند در آنها بهتر شناخته شده است)، ارتشاح لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها وجود دارد. در آلوگرافت‌های کلیه ارتشاحات ممکن است توبول‌ها را درگیر کند (که توبولیت نامیده می‌شود؛ شکل ۱۷-۸B) و همراه با نکروز توبولی است. همچنین ممکن است عروق خونی را درگیر کند که (اندوتلیت نامیده می‌شود؛ شکل ۱۷-۸C) و همراه با نکروز دیواره‌های عروق مویرگی و شریان‌های کوچک می‌باشد. ارتشاح سلولی موجود در پیوندهایی که دستخوش رد حاد سلولی هستند شامل هر دو دسته سلول‌های $CD4^+$ T یاریگر و CTLهای $CD8^+$ اختصاصی برای آلوآنتی‌ژن‌های گرافت می‌باشد و هر دو نوع از سلول‌های T ممکن است در آسیب به اندوتلیال و سلول‌های پارانشیم دخالت داشته باشند. سلول‌های T یاریگر عمدتاً سلول‌های Th1 ترشح کننده IFNγ و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) هستند. این سلول‌ها عامل فعالسازی ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال و به دنبال آن، آسیب التهابی به بافت می‌باشند. به صورت تجربی، انتقال انتخابی سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ آلوراکتیو یا CTLهای



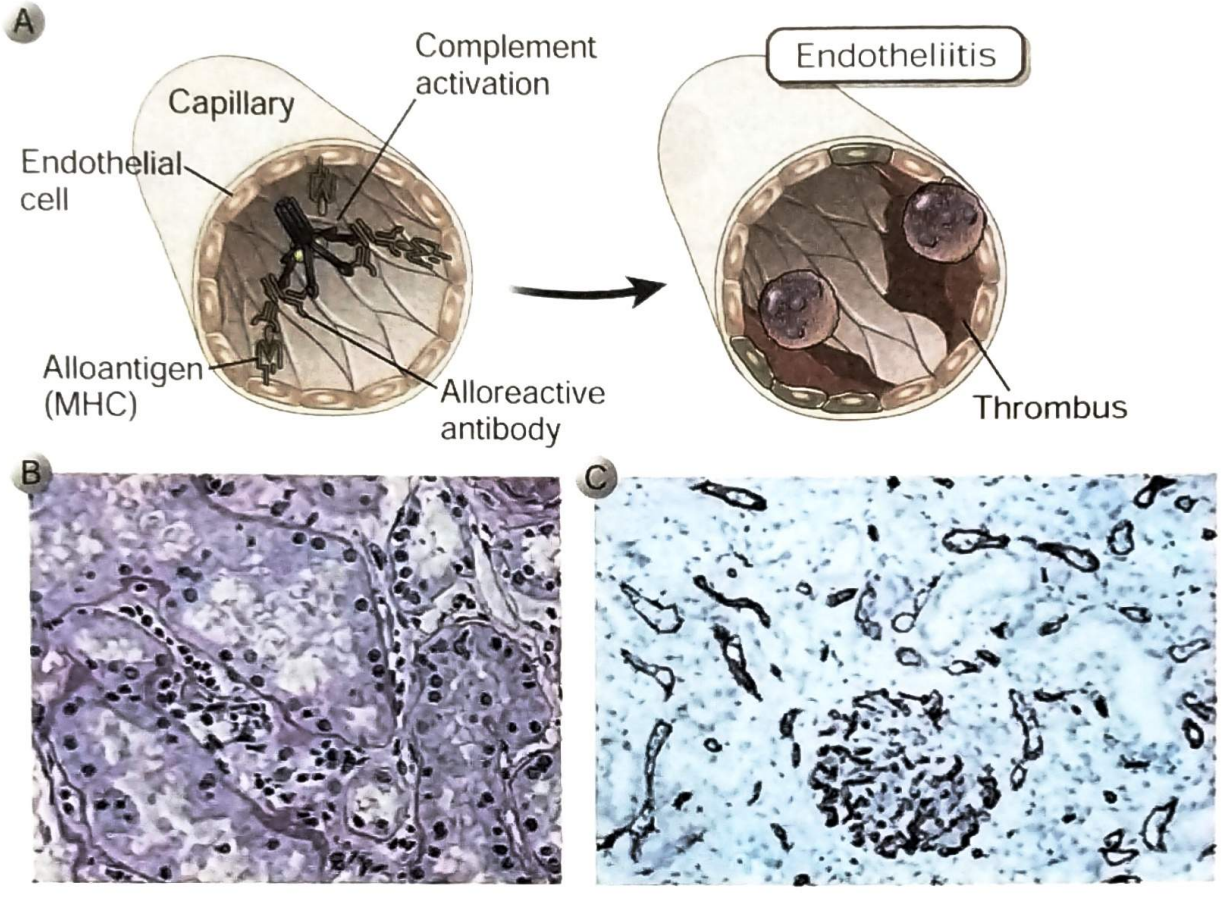
شکل ۸-۱۷. رد سلولی حاد. A. در رد سلولی حاد، لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ با آلوآنتی‌ژن‌های موجود بر سطح سلول‌های اندوتلیال عروق خونی و سلول‌های پارانشیمی وارد واکنش شده و باعث آسیب به این نوع سلول‌ها می‌شوند. **B.** رد سلولی حاد کلیه با سلول‌های التهابی در بافت همبندی اطراف توبول‌ها و بین سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌ها. **C.** التهاب لایهٔ اندوتلیال رگ خونی (اندوتلیت) در رد سلولی حاد همراه با سلول‌های التهابی که سبب آسیب اندوتلیوم می‌گردند.

$CD8^+$ آلوراکتیو می‌توانند منجر به رد سلولی حاد در موش گیرنده شوند.

رد حاد وابسته به آنتی‌بادی (هومورال)

آلوآنتی‌بادی‌ها با اتصال به آلوآنتی‌ژن‌ها، عمدتاً مولکول‌های HLA موجود بر سطح سلول‌های اندوتلیال عروقی، باعث آسیب اندوتلیال و ترومبوز داخل عروقی می‌شوند که منجر به تخریب بافت پیوندی و در نتیجه رد حاد می‌گردند (شکل ۸-۱۷ A). اتصال آلوآنتی‌بادی‌ها به سطح سلول‌های اندوتلیال موجب فعال‌شدن موضعی کمپلمان شده که باعث لیز سلولی، فراخوانی و فعال‌شدن نوتروفیل‌ها و تشکیل لخته می‌گردد. آلوآنتی‌بادی‌ها ممکن است به پذیرنده‌های Fc در سطح سلول‌های نوتروفیل و NK متصل شده و سپس باعث کشته‌شدن سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. به علاوه، اتصال آلوآنتی‌بادی‌ها به سطح اندوتلیال می‌تواند مستقیماً از راه القای سیگنال‌های داخل سلولی که بروز سطحی مولکول‌های پیش‌التهابی و پیش‌انعقادی را افزایش می‌دهند، باعث تغییر عملکرد اندوتلیال شود.

از نشانه‌های بافت‌شناسی رد حاد وابسته به آنتی‌بادی در پیوند کلیه، التهاب حاد گلومرول‌ها و مویرگ‌های اطراف توبول‌ها با ترومبوز مویرگی موضعی می‌باشد (شکل ۸-۱۷ B). تشخیص جزء C4d کمپلمان به روش ایمونوهیستوشیمی در مویرگ‌های پیوندهای کلیه به عنوان شاخص فعال‌شدن مسیر کلاسیک کمپلمان و رد هومورال در



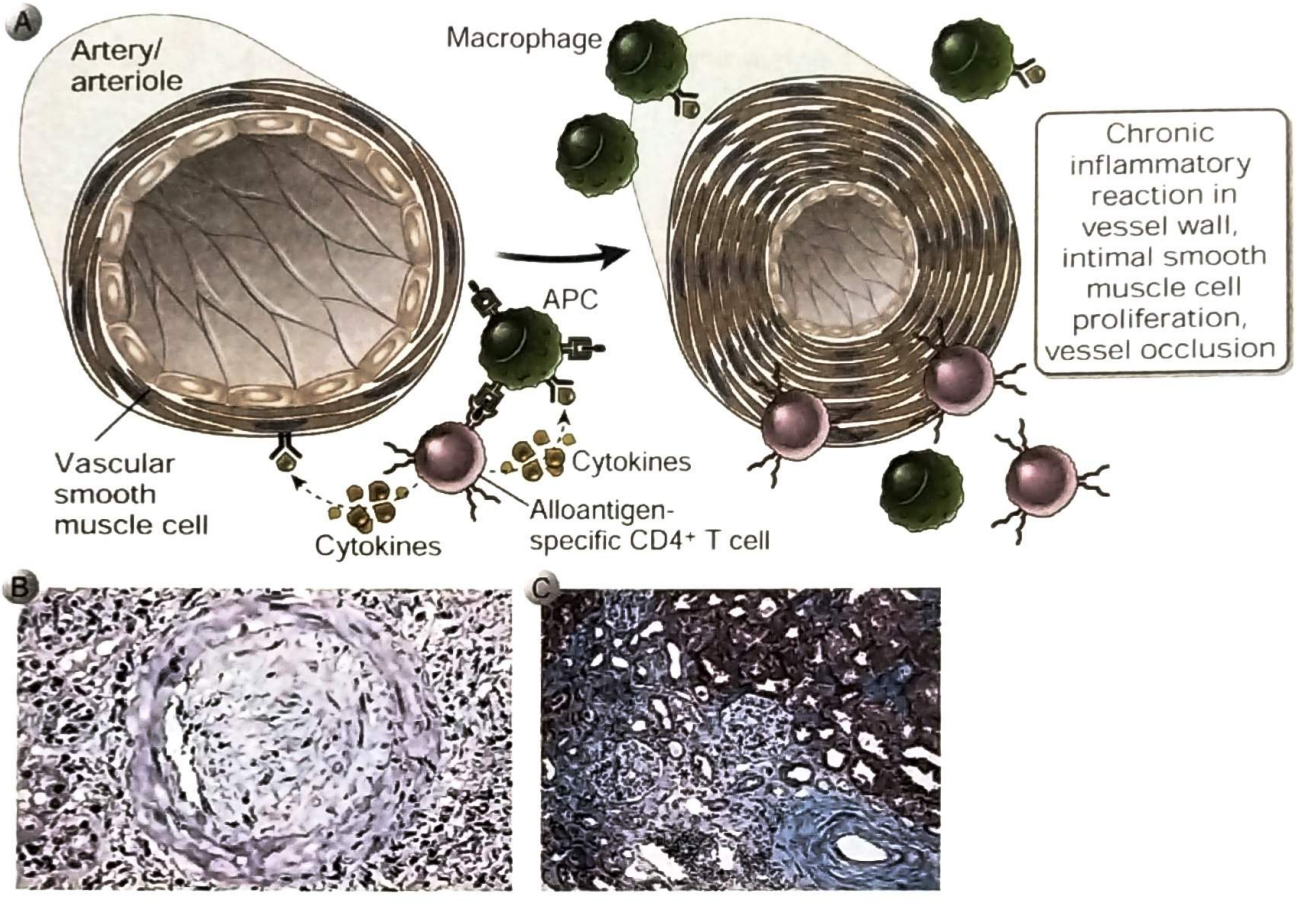
شکل ۹-۱۷. رد حاد وابسته به آنتی‌بادی. A. آنتی‌بادی‌های آلوراکتیو تولید شده پس از جایگزینی بافت نیز ممکن است در آسیب پارانشیمی و عروقی شرکت کنند. **B.** رد حاد وابسته به آنتی‌بادی یک آلوگرافت کلیه با سلول‌های التهابی در مویرگ‌های پری‌توبولار. **C.** رسوب C4d کمپلمان در مویرگ‌ها در یک رد حاد وابسته به آنتی‌بادی که با ایمونوهیستوشیمی به صورت رنگ‌آمیزی قهوه‌ای نشان داده شده است.

بالین به کار می‌رود (شکل ۹-۱۷ C).

رد مزمن

با پیشرفت درمان‌های رد حاد، علت اصلی نارسایی آلوگرافت‌های اعضای رگ‌دار، رد مزمن پیوند می‌باشد. از سال ۱۹۹۰ بقای یک ساله آلوگرافت‌های کلیه به بیش از ۹۰ درصد رسیده است اما بقای ۱۰ ساله علی‌رغم پیشرفت درمان‌های سرکوبگر ایمنی در حدود ۶۰ درصد باقی مانده است. رد مزمن پیوند به تدریج در طول ماه‌ها یا سال‌ها ایجاد می‌شود و ممکن است قبل از آن با دوره‌های رد حادی که از نظر بالینی تشخیص داده می‌شود همراه باشد یا نباشد. رد مزمن اعضای پیوند شده مختلف با تغییرات پاتولوژیک مشخص همراه است. در کلیه و قلب رد مزمن منجر به انسداد عروق و فیبروز بینابینی می‌شود. پیوندهای ریه در رد مزمن، ضخیم‌شدن مجاری هوایی کوچک را نشان می‌دهند (برونشیولیت انسدادی خوانده می‌شود) و رد مزمن پیوند کبد با مجاری صفراوی فیبروتیک و بدون عملکرد مشخص می‌شود.

ضایعه اصلی رد مزمن در گرافت‌های رگ‌دار انسداد شریانی به دلیل تکثیر سلول‌های عضلات صاف انتیما است و گرافت‌ها نهایتاً به دلیل آسیب ایسکمیک از دست می‌روند (شکل ۱۰-۱۷). تغییرات شریانی به نام واسکولوپاتی پیوند یا آرتریواسکلروز پیوندی تسریع یافته نامیده می‌شود (شکل ۱۰ B-۱۷). واسکولوپاتی پیوند اغلب در آلوگرافت‌های قلبی و کلیوی دچار نارسایی شده دیده می‌شود و در هر عضو پیوندی دارای عروق در طی ۶ ماه تا یک سال بعد از پیوند دیده می‌شود. مکانیسم‌های احتمالی زمینه‌ای ضایعات عروقی انسدادی در رد مزمن پیوند شامل



شکل ۱۰-۱۷. رد مزمن. A. در رد مزمن همراه با آرتریواسکلروز پیوندی، آسیب به دیوارهٔ رگ سبب تکثیر سلول‌های عضله صاف انتیما و انسداد مجرای درونی رگ می‌شود. این ضایعه ممکن است ناشی از یک واکنش التهابی مزمن در برابر آلوآنتی‌ژن‌های دیوارهٔ رگ باشد. **B.** رد مزمن یک آلوگرافت کلیه با آرتریواسکلروز پیوندی. مجرای درونی رگ با مجموعه‌ای از سلول‌های عضلانی صاف و بافت همبند در انتیمای رگ جایگزین شده است. **C.** فیبروز و از دست رفتن توبول‌های کلیه همراه با رد مزمن (پایین، چپ) مجاور کلیه نسبتاً طبیعی (بالا راست). منطقهٔ آبی فیبروز را نشان می‌دهد و شریانی با آرتریواسکلروز گرافت حضور دارد (پایین راست).

فعال‌شدن سلول‌های T آلوراکتیو و ترشح IFNγ و دیگر سایتوکاین‌هایی است که باعث تحریک تکثیر سلول‌های عضله صاف عروقی می‌شوند. همزمان که ضایعات شریانی آرتریواسکلروز گرافت پیشرفت می‌کند، جریان خون به پارانشیم بافت پیوندی کم شده و پارانشیم به آرامی به وسیله بافت فیبروز بدون عملکرد جایگزین می‌شود (شکل ۱۰-۱۷C). فیبروز بینابینی که در رد مزمن دیده می‌شود نیز ممکن است یک پاسخ ترمیمی به آسیب سلول‌های پارانشیمی باشد که توسط حملات تکرار شونده رد حاد با واسطه آنتی‌بادی یا رد سلولی، ایسکمی پیرامون عمل جراحی، اثرات سمی داروهای سرکوبگر ایمنی و حتی عفونت‌های مزمن ویروسی ایجاد شده‌اند. رد مزمن منجر به نارسایی احتقانی قلب یا آریتمی در بیماران دارای قلب پیوندی یا از دست رفتن عملکرد گلومرولی و توبولی و نارسایی کلیوی در بیماران دارای کلیه پیوندی می‌شود.

پیشگیری و درمان رد آلوگرافت

اگر گیرندهٔ یک پیوند آلوگرافت سیستم ایمنی کاملاً سالمی از نظر عملکردی داشته باشد، برخی از اشکال رد پیوند تقریباً همیشه رخ می‌دهد. در عملکردهای بالینی و مدل‌های تجربی، استراتژی‌هایی جهت جلوگیری یا به تأخیرانداختن رد پیوند استفاده می‌شوند که شامل سرکوب ایمنی عمومی و به حداقل رساندن شدت واکنش آلوژن اختصاصی می‌باشند. یک هدف اصلی در تحقیقات پیوند، یافتن روش‌هایی برای

القای تولرانس اختصاصی‌دهنده است که این امکان را به پیوند می‌دهد تا بدون سرکوب ایمنی غیراختصاصی تا مدتها باقی بماند.

روش‌هایی برای کاهش ایمنی‌زایی آلوگرافت‌ها

اندام‌های توپر استفاده شده در پیوند از هر دو دهنده فوت شده و زنده گرفته می‌شود و بقای گرافت بعد از پیوند بسته به منبع آن فرق می‌کند. بزرگترین مانع برای پیوند به عنوان گزینه درمانی برای نارسایی عضو، در دسترس بودن اعضاء است. امروزه در ایالات متحده حدوداً ۱۱۰,۰۰۰ فرد محتاج به پیوند عضو جهت نجات زندگی‌شان وجود دارند، در صورتی که سالانه تنها حدود ۲۰,۰۰۰ اهدا کننده وجود دارند. اهدا کنندگان زنده می توانند یک کلیه، یک لوب از ریه، بخش‌هایی از کبد، پانکراس یا روده کوچک را اهدا کنند، به دلیل اینکه آنها بعد از این نوع از اهدا کردن، سالم باقی می‌مانند. اهدا کنندگان زنده می توانند از نظر ژنتیکی با گیرنده خویشاوند باشند، شامل برادر و خواهر، والدین، فرزندان (سن بالای ۱۸ سال)، عمه/ خاله، عمو/ دایی، عموزاده‌ها، خاله‌زاده‌ها، برادرزاده‌ها، خواهرزاده‌ها باشند. دیگر اهدا کنندگان ممکن است غیرخویشاوند باشند. همان‌طور که بحث شد، رد پیوند ایمونولوژیک در نتیجهٔ پروتئین‌های آلوژنی که توسط آلل‌های پلی‌مورفیک در گیرنده کد شده‌اند و با فرد دهنده مشترک نیستند، رخ می‌دهد. اهدا کنندگان خویشاوند نسبت به غیرخویشاوند آلل‌های ژنی پلی‌مورفیک مشترک بیشتری خواهند داشت، مانند ژن‌های MHC که باعث کاهش فراوانی و شدت حملات رد پیوند خواهد شد. (بعداً بحث خواهد شد)، مثلاً، به دلیل اینکه ژن‌های MHC به صورت هاپلوتایپ به هم پیوسته به ارث می‌رسند. ۲۵٪ احتمال دارد که خواهر و برادر ژن‌های MHC مشترکی داشته باشند. در صورتی که احتمال وجود ژن‌های MHC یکسان در دهنده و گیرنده غیرخویشاوند بسیار پایین است.

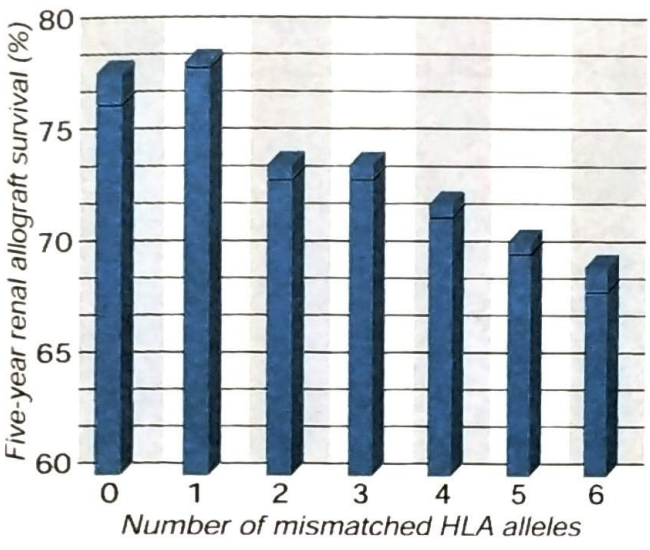
اهدا کنندگان فوت شده، که اهدا کننده جسد cadaveric) (donor نیز نامیده می‌شوند، می توانند منبع هر عضو قابل پیوند باشند ولی تنها منبع برای اندام‌هایی هستند که از اهداء کننده زنده قابل برداشت نمی‌باشند، مانند قلب. اغلب اهدا کنندگان فوت شده افراد مرگ مغزی می‌باشند که به صورت کامل و غیرقابل برگشت همه فعالیت مهم مغزی را از دست داده‌اند اما با کمک احیاء قلبی- تنفسی، می توان سایر اندام‌ها را در بدنشان، تا زمان برداشت عضو، زنده نگاه داشت. اندام‌ها به میزان کمتر از افرادی که بسیار اخیر دچار ایست غیرقابل برگشت گردش خون و تنفس شده‌اند (مثلاً بعد از تروما) به دست می‌آید. میانگین بقا پیوند از دهندهٔ فوت شده نسبت به دهندگان زنده چه خویشاوند و چه غیرخویشاوند کمتر است، به دلیل اینکه آسیب‌های ایسکمیک بیشتری بعد از مرگ دهنده به گرافت‌ها وارد می‌شود. علاوه بر این، اکثریت اهدا کنندگان مرده با گیرندگان غیرخویشاوند می‌باشند و گرافت‌های دهندگان غیرخویشاوند عمدتاً بسیاری از آنتی‌ژن‌های متفاوت با گیرنده را بیان می‌کنند که می توانند پاسخ‌های رد پیوند قوی‌تری نسبت به دهندگان زنده را تحریک کنند.

در پیوندهای انسانی، استراتژی اصلی برای کاهش ایمنی‌زایی پیوند، به حداقل‌رساندن تفاوت‌های آلوآنتی‌ژنی بین دهنده و گیرنده پیوند می‌باشد. چندین تست آزمایشگاهی بالینی به صورت معمول برای کاهش خطر رد ایمونولوژیک آلوگرافت‌ها وجود دارد. اینها شامل تعیین گروه خونی (ABO)، تعیین آلل‌های HLA بارز شده روی سلول‌های دهنده و گیرنده که Tissue typing نامیده می‌شود، تعیین آنتی‌بادی‌های از قبل تشکیل شده در گیرنده‌ها که HLA و سایر آنتی‌ژن‌های بارز شده توسط جمعیت دهنده را شناسایی می‌کنند و تعیین آنتی‌بادی‌های از قبل ساخته شده در گیرنده که به آنتی‌ژن‌های لکوسیت‌های دهنده مشخص شده متصل می‌شود و کراس مچ (cross-matching) نامیده می‌شود، می‌باشند. تمامی این آزمایش‌ها در تمام انواع پیوندها انجام نمی‌شود. ما اکنون هر کدام از این تست‌ها را خلاصه کرده و اهمیت آنها را بحث خواهیم کرد.

جهت جلوگیری از رد فوق حاد، دهنده و گیرنده پیوند از نظر آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO سازگار انتخاب می‌شوند. این تست به طور یکسان در پیوند اعضا مورد استفاده قرار می‌گیرد زیرا گرافت‌ها به صورت مشخص در صورت ناسازگاری ABO بین دهنده و گیرنده، بقاء پیدا نمی‌کنند. آنتی‌بادی‌های طبیعی IgM اختصاصی آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO آلوژن باعث رد فوق حاد می‌شوند. تعیین گروه خونی با مخلوط کردن گلبول‌های قرمز

بیمار با سرم‌های استاندارد حاوی آنتی‌بادی‌های ضد A یا ضد B انجام می‌شود. اگر بیمار هر کدام از آنتی‌ژن‌های گروه خونی را داشته باشد سرم اختصاصی آن آنتی‌ژن گلبول‌های قرمز را آگلوتینه خواهد کرد. بیولوژی سیستم گروه خونی ABO بعداً در این فصل در قسمت انتقال خون بحث خواهد شد.

در پیوند کلیه، هر چه تعداد آلل‌های MHC سازگار بین افراد دهنده و گیرنده پیوند بیشتر باشد، بقای پیوند بهتر خواهد بود (شکل ۱۱-۱۷). پیش از کاربرد روتین داروهای جدید سرکوبگر ایمنی، تأثیر سازگاری MHC بر بقای پیوند بیشتر بوده است؛ اما اطلاعات اخیر هنوز نشان‌دهندهٔ بقای بالاتر گرافت‌ها در حالتی است که دهنده و گیرنده آلل‌های HLA، ناسازگار (missmatch) کمتری داشته باشند. تجربیات بالینی قبلی با روش‌های تایپینگ قدیمی نشان دادند که از بین تمام لوکوس‌های MHC کلاس I و II؛ سازگاری در HLA-A، HLA-B و HLA-DR در پیش‌بینی بقای آلوگرافت کلیه مهم‌ترین نقش را ایفاء می‌کند (HLA-C به اندازه HLA-A و HLA-B پلی‌مورفیک نیست، و HLA-DR و HLA-DQ پیوستگی نامتعادلی با هم دارند به طوری که سازگاری در لوکوس DR اغلب همراه با سازگاری در لوکوس DQ نیز می‌باشد). گرچه پروتکل‌های تایپینگ کنونی در بسیاری مراکز شامل لوکوس‌های HLA-C، DQ و DP هستند، اغلب اطلاعات موجود در مورد پیش‌بینی بقای پیوند تنها به missmatch های HLA-A، HLA-B و HLA-DR اشاره می‌کنند. چون برای هر یک از این ژن‌های HLA دو آلل هم قدرت به ارث می‌رسند، در نتیجه احتمال دارد که دهنده و گیرندهٔ پیوند از صفر تا شش آنتی‌ژن HLA با همدیگر ناسازگار باشند. ناسازگاری آنتی‌ژنی در حد صفر بهترین میزان بقای پیوند از دهنده زنده خویشاوند را پیش‌بینی می‌کند و پیوندهای با یک آنتی‌ژن ناسازگار نیز بقای مشابهی دارند. بقای پیوند در موارد ۲ تا ۶ ناسازگاری HLA به مراتب کمتر از موارد با صفر یا یک ناسازگاری آنتی‌ژنی می‌باشد. همچنین، ناسازگاری ۲ یا بیشتر از ژن‌های HLA تأثیر بیشتری بر آلوگرافت کلیه از دهنده غیرزنده (غیرخویشاوند) دارد. بنابراین تلاش‌هایی برای کاهش تعداد تفاوت‌ها در آلل‌های HLA بیان شده روی سلول‌های دهنده و گیرنده صورت گرفته است که تأثیر متوسطی بر کاهش شانس رد پیوند دارد.



شکل ۱۱-۱۷. تأثیر سازگاری MHC بر بقای پیوند.
سازگاری آلل‌های MHC بین دهنده و گیرنده بقای آلوگرافت کلیه را به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود می‌بخشد. نتایج نشان داده شده مربوط به پیوند از جسد است. تأثیر سازگاری HLA بر بقای آلوگرافت‌های کلیه در مورد دهنده‌های زنده کمتر است و تعدادی از آلل‌های MHC در مقایسه با بقیه آلل‌ها، اهمیت بیشتری در تعیین پیامد پیوند دارند.

سازگاری HLA در پیوند کلیه امکان‌پذیر است زیرا کلیه‌های اهدائی را قبل از عمل پیوند می‌توان تا مدتی نگهداری کرد و با دیالیز می‌توان بیماران نیازمند آلوگرافت کلیه را تا زمانی که یک عضو کاملاً سازگار پیدا شود، تحت درمان قرار داد. در مورد پیوند قلب و کبد، نگهداری عضو مشکل‌تر است و بیماران نیز اغلب در وضعیت بحرانی قرار دارند. به این دلایل، تعیین نوع HLA معمولاً برای جورکردن دهندگان و گیرندگان پیوند در نظر گرفته نمی‌شود و انتخاب دهنده و گیرنده براساس سازگاری گروه خونی ABO، دیگر تست‌های سازگاری ایمونولوژیک که بعداً شرح داده می‌شود و سازگاری آناتومیک می‌باشد. کمیاب‌بودن دهنده‌های قلب و نیاز مبرم برای پیوند و موفقیت سرکوب ایمنی نسبت به مزایای احتمالی کاهش ناسازگاری HLA بین دهنده و گیرنده مهم‌تر می‌باشد. همانطور که بعداً گفته خواهد شد در پیوند مغز استخوان، سازگاری HLA برای کاهش خطر بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) ضروری است.

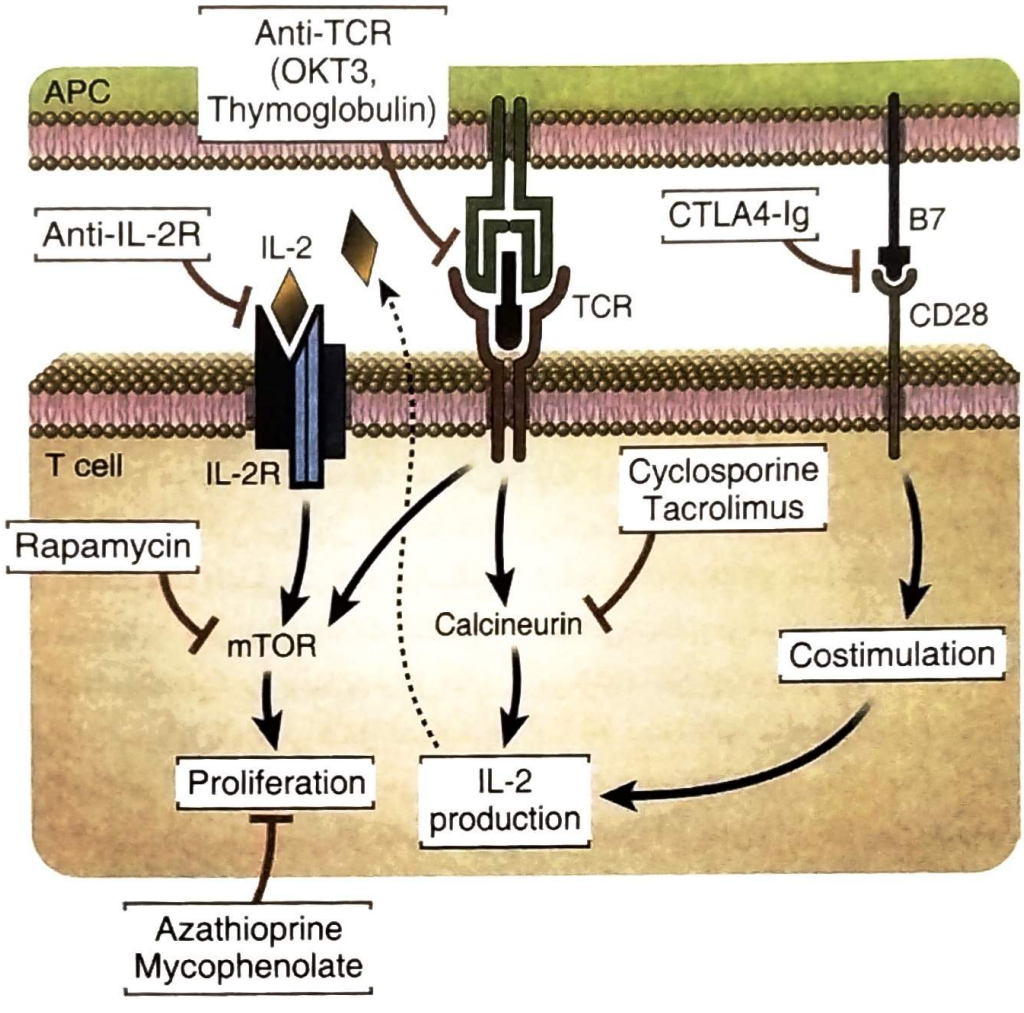
اخیراً روش واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) برای تعیین بیشتر انواع هاپلوتایپ HLA به کار رفته و جایگزین روش سرولوژی شده است. ژن‌های MHC با روش PCR تکثیر می‌شوند و این روش، با کاربرد پرایمرهایی که به توالی‌های غیرپلی‌مورفیک موجود در انتهای 5′ و 3′ اگزون‌های کدکننده نواحی پلی‌مورف مولکول‌های MHC کلاس I و II متصل می‌شوند، انجام می‌گردد. قطعه تکثیر شده DNA سپس تعیین توالی می‌شود. بنابراین، توالی نوکلئوتیدی واقعی و در نتیجه توالی آمینواسیدی پیش‌بینی شده برای آلل‌های MHC هر نوع سلول مستقیماً مشخص می‌شود و این سبب تعیین بافتی مولکولی (molecular tissue typing) به صورت دقیق می‌شود. براساس تلاش‌های انجام شده برای تعیین توالی DNA، نامگذاری آلل‌های HLA، جهت مشخص‌کردن بسیاری از آلل‌های HLA که با روش‌های سرولوژیک قبلی قابل تشخیص نبودند، تغییر کرده است. هر آلل با توالی مشخص می‌شود که حداقل یک شماره ۴ رقمی دارد، ولی بعضی آلل‌ها برای این که دقیقتر مشخص شوند، به ۶ یا ۸ رقم نیاز دارند. اولین دو رقم معمولاً به آلوتیپ سرولوژیک قبلاً مشخص شده مربوط است؛ رقم‌های سوم و چهارم زیرنوع‌ها (subtypes) را مشخص می‌کنند. آلل‌هایی که در چهار رقم اول متفاوت هستند، پروتئین‌هایی با اسیدهای آمینه مختلف را کد می‌کنند. به عنوان مثال، HLA-DRB1*1301 یک آلل 01 با توالی مشخص می‌باشد. این آلل از خانواده HLA-DR13 است که به روش سرولوژیکی مشخص شده است و از ژن‌های کدکننده پروتئین HLA-DRβ1 می‌باشد.

بیمارانی که نیازمند عضو پیوندی می‌باشند از نظر وجود آنتی‌بادی‌هایی که از قبل تولید شده‌اند و می‌توانند با مولکول‌های MHC دهنده یا سایر آنتی‌ژن‌های آلوژنیک سطح سلول واکنش دهند، آزمایش می‌شوند. برای تشخیص این آنتی‌بادی‌ها دو آزمایش مورد استفاده قرار می‌گیرد. در تست **panel reactive antibody** (PRA)، بیماران در انتظار پیوند عضو، از لحاظ حضور آنتی‌بادی‌های از قبل تشکیل شده که با مولکول‌های HLA آلوژن شایع در جمعیت واکنش می‌دهند، غربالگری می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها که ممکن است به دلیل حاملگی‌های قبلی، انتقال خون یا پیوند ایجاد شده باشند، می‌توانند ریسک رد حاد و فوق‌حاد عروقی را افزایش دهند. مقدار کمی از سرم بیمار با ذرات (beads) متعدد نشاندار شده با فلورسنت و پوشیده شده با مولکول‌های MHC مشخص مخلوط می‌شوند که نشان‌دهندهٔ آلل‌های MHC هستند که ممکن است در یک جمعیت سلولی دهنده عضو وجود داشته باشند. هر آلل MHC به یک ذره نشان‌دار شده با یک فلورسنت رنگی متفاوت متصل می‌شود. اتصال آنتی‌بادی‌های بیمار به ذرات به وسیله فلوسایتومتری مشخص می‌شود. نتایج به صورت درصدی از آلل‌های MHC که سرم بیمار با آنها واکنش داده است گزارش می‌گردد. PRA در دفعات متعدد زمانی که بیمار در انتظار عضو آلوگرافت است، انجام می‌شود. از آنجایی که PRA می‌تواند متغیر باشد، هر پنل به صورت تصادفی انتخاب می‌شود و نیز تیتر آنتی‌بادی سرم بیمار می‌تواند در طول زمان تغییر کند.

اگر دهندهٔ بالقوه مشخص شود، تست سازگاری متقاطع (cross-matching) نشان می‌دهد که بیمار به صورت اختصاصی آنتی‌بادی برای سلول‌های فرد اهداکننده دارد یا خیر. تست به صورت مخلوط کردن سرم بیمار با لنفوسیت‌های خون دهنده (منبع مناسبی از سلول‌ها که بعضی از آنها پروتئین‌های هر دو MHC کلاس I و II را بیان می‌کنند) انجام می‌شود. تست سایتوتوکسیسیتی وابسته به کمپلمان یا سنجش فلوسایتومتری می‌تواند برای مشخص‌کردن اتصال آنتی‌بادی‌های سرم گیرنده به سلول‌های دهنده مورد استفاده قرار گیرد. برای مثال، کمپلمان به مخلوط سلول و سرم اضافه شده و اگر آنتی‌بادی‌های از قبل تشکیل شده (معمولاً ضد مولکول‌های دهنده MHC)، در سرم گیرنده وجود داشته باشند، سلول‌های دهنده لیز خواهند شد. این یک تست سازگاری متقاطع مثبت خواهد بود که نشان می‌دهد دهنده برای گیرنده مناسب نیست.

سرکوب ایمنی به منظور پیشگیری یا درمان رد آلوگرافت

داروهای سرکوبگر ایمنی که لنفوسیت‌های T را مهار می‌کنند یا آنها را می‌کشند عوامل اصلی درمان یا جلوگیری از رد پیوند هستند. معمولاً داروهای متعددی به کار می‌روند (شکل ۱۲-۱۷).



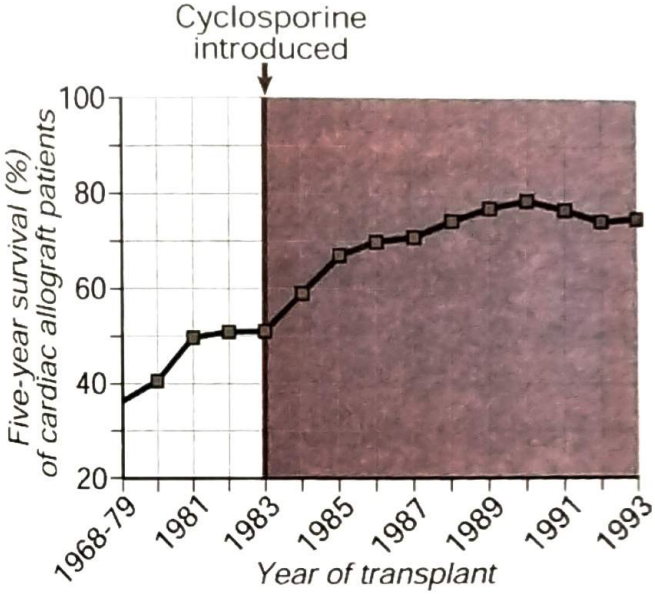
شکل ۱۲-۱۷. مکانیسم‌های عمل داروهای سرکوبگر ایمنی، هر دسته از داروهای مورد استفاده جهت جلوگیری یا درمان رد آلوگرافت با اهداف مولکولی آنها نشان داده شده است.

مهارکننده‌های مسیرهای سیگنالینگ سلول T

مهارکننده‌های کلسی‌نورین، سیکلوسپورین و تاکرولیموس (FK506) هستند که نسخه‌برداری از چند ژن مشخص سلول T را که اغلب ژن‌های کد کننده سایتوکاین‌هایی مانند IL-2 هستند، مهار می‌کنند.

سیکلوسپورین یک پپتید قارچی است که با میل پیوندی بالا به پروتئین سلولی به نام سایکلوفیلین که در همه سال‌ها موجود است (ubiquitous)، متصل می‌شود. مجموعهٔ سایکلوسپورین و سایکلوفیلین به کالسی‌نورین (calcineurin) که یک پروتئین سرین/ ترئونین فسفاتاز فعال شده به وسیلهٔ کلسیم/کالمودولین است، متصل‌شده و فعالیت آنزیمی آن را مهار می‌کند (فصل ۷). چون برای فعال شدن فاکتور نسخه‌برداری NFAT (nuclear factor of activated T cells)، کلسی‌نورین ضروری می‌باشد، در نتیجه سایکلوسپورین فعال‌شدن NFAT و نسخه‌برداری از ژن IL-2 و ژن‌های سایر سایتوکاین‌ها را مهار می‌کند. نتیجه کلی عمل سایکلوسپورین، مهار تکثیر و تمایز وابسته به IL-2 در لنفوسیت‌های T می‌باشد. تاکرولیموس، ماکرولیدی است که به وسیله یک نوع باکتری تولید می‌شود و مشابه سایکلوسپورین عمل می‌کند. تاکرولیموس به پروتئین باندشونده به FK506 (FK506 binding protein [FKBP]) اتصال یافته و این کمپلکس همانند مجموعه سایکلوسپورین- سایکلوفیلین با اتصال به کلسی‌نورین عمل آن را مهار می‌کنند.

با معرفی سیکلوسپورین در طب بالینی عصر جدیدی از پیوند اعضا آغاز شد. پیش از کاربرد سیکلوسپورین اکثر



شکل ۱۳-۱۷. تأثیر سیکلوسپورین بر بقای پیوند. با معرفی سیکلوسپورین در سال ۱۹۸۳، میزان بقای پنج سالهٔ آلوگرافت‌های قلبی در بیماران دریافت‌کننده آلوگرافت قلب، به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت.

پیوندهای قلب و کبد رد می‌شدند. اکنون در نتیجه استفاده از سیکلوسپورین، تاکرولیموس و سایر درمان‌های جدید بیشتر این آلوگرافت‌ها بیش از ۵ سال باقی می‌مانند (شکل ۱۳-۱۷). با این وجود، مهارکننده‌های کلسی‌نورین محدودیت‌هایی دارند. برای مثال، دوز مورد نیاز برای سرکوب ایمنی مناسب توسط سیکلوسپورین باعث آسیب کلیوی می‌شود و برخی از حملات رد پیوند به درمان با سیکلوسپورین مقاوم هستند. تاکرولیموس ابتدا برای گیرندگان پیوند کبد استفاده شد اما به دلیل کارایی و امنیت بهتر در مقایسه با سیکلوسپورین، امروزه به طور گسترده‌ای جایگزین سیکلوسپورین در تمامی پیوندها شده است.

داروی سرکوبگر ایمنی راپامایسین (سیرولیموس) تکثیر سلول T وابسته به فاکتور رشد را مهار می‌کند. همانند تاکرولیموس، راپامایسین نیز به FKBP متصل می‌شود اما کمپلکس راپامایسین ـ FKBP کلسی‌نورین را مهار نمی‌کند. در عوض این کمپلکس به یک آنزیم سلولی به نام هدف راپامایسین در پستانداران (mTOR)، که یک سرین تره‌اونین پروتئین کیناز مورد نیاز برای ترجمه پروتئین‌های پیش‌برنده بقاء و تکثیر سلولی می‌باشد، متصل می‌گردد و آن را مهار می‌کند. mTOR به وسیلهٔ یک کمپلکس پروتئینی به نام کمپلکس شمارهٔ ۱ و شماره ۲ توبروس اسکلروزیس (TSC1-TSC2) و به صورت منفی تنظیم می‌گردد. سیگنالینگ فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K)-AKT منجر به فسفوریلاسیون TSC2 شده و باعث آزادسازی مهار mTOR می‌شود. چندین مسیر سیگنالینگ پذیرنده فاکتور رشد شامل مسیر پذیرنده IL-2 در سلول‌های T، همچنین سیگنال‌های TCR و CD28، mTOR را از طرق PI3K-AkT فعال کرده و منجر به ترجمه پروتئین‌های مورد نیاز برای پیشرفت سیکل سلولی می‌شود. بنابراین با مهار عملکرد mTOR، راپامایسین تکثیر سلول T را مهار می‌کند. ترکیب مهارکننده‌های کلسی‌نورین (که ساخته‌شدن IL-2 را مهار می‌کند) و راپامایسین (که مانع تکثیر ناشی از IL-2 می‌شود) به شکل قوی پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کنند. جالب است که راپامایسین تولید سلول‌های T مجری را مهار می‌کند اما بقاء و عملکرد سلول‌های T تنظیمی (Treg) را زیاد مختل نمی‌کند که می‌تواند باعث افزایش سرکوب ایمنی در فرآیند رد آلوگرافت شود. mTOR در اعمال سلول‌های دندریتیک نیز دخیل است، بنابراین راپامایسین می‌تواند با تأثیر بر عملکرد سلول‌های دندریتیک نیز پاسخ‌های سلول T را مهار نماید. mTOR همچنین در تکثیر سلول‌های B و پاسخ‌های آنتی‌بادی دخالت دارد و بنابراین راپامایسین می‌تواند در پیشگیری یا درمان رد پیوند ناشی از آنتی‌بادی مؤثر باشد.

سایر مولکول‌های دخیل در سیگنالینگ TCR و سایتوکاین‌ها اهداف داروهای سرکوبگر ایمنی هستند که در حال کارآزمایی برای درمان یا پیشگیری از رد آلوگرافت قرار دارند. یکی از این مولکول‌های هدف، تیروزین کیناز JAK3 می‌باشد که یک کیناز مرتبط با سیگنالینگ پذیرنده‌های سایتوکاینی مختلف مانند IL-2 است و پروتئین کیناز C، که یک کیناز ضروری در سیگنالینگ پذیرنده سلول T (TCR)، می‌باشد.

آنتی‌متابولیت‌ها

سموم متابولیکی که سلول‌های T در حال تکثیر را از بین می‌برند، همراه با داروهای دیگر در درمان رد پیوند به کار می‌روند. این عوامل تکثیر پیش‌سازهای لنفوسیتی را در

طی بلوغ آنها مهار می‌کنند و نیز سلول‌های T بالغ در حال تکثیر را که با آلوآنتی‌ژن‌ها تحریک شده‌اند، می‌کشند. اولین داروی این دسته که در جهت پیشگیری و درمان رد پیوند به کار رفت، آزاتیوپرین بود. این دارو هنوز هم به کار می‌رود ولی برای پیش‌سازهای لکوسیتی در مغز استخوان و انتروسیت‌های روده سمی است. داروی موجود در این گروه که بیشترین کاربرد را نیز دارد، مایکوفنلات موفتیل (mycophenolate mofetil [MMF]) می‌باشد. MMF به مایکوفنلیک اسید (mycophenolic acid) متابولیزه می‌شود که فعالیت اینوزین مونوفسفات دهیدروژناز را مهار می‌نماید، این آنزیم برای ساخت نوکلئوتیدهای گوانینی جدید مورد نیاز می‌باشد. چون تکثیر لنفوسیت‌ها منحصراً به مسیر ساخت پورین‌های جدید وابسته است، MMF به طور نسبتاً اختصاصی لنفوسیت‌ها را هدف قرار می‌دهد. در حال حاضر، MMF اغلب همراه با سایکلوسپورین یا تاکرولیموس برای جلوگیری از رد حاد آلوگرافت به کار می‌رود.

آنتی‌بادی‌های ضدلنفوسیتی مهار کننده عملکرد یا تخلیه کننده لنفوسیت‌ها

آنتی‌بادی‌هایی که با ساختارهای سطح سلول T واکنش می‌دهند و سلول T را حذف یا مهار می‌نمایند، جهت درمان حملات رد حاد پیوند استفاده می‌شوند. اولین آنتی‌بادی ضد سلول T که در بیماران پیوندی استفاده شد، آنتی‌بادی مونوکلونال موشی به نام OKT3 می‌باشد که اختصاصی CD3 انسانی است (OKT3 اولین آنتی‌بادی مونوکلونال بود که به عنوان دارو در انسان‌ها استفاده می‌شد، اما هم‌اکنون دیگر تولید نمی‌شود). آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال خرگوش یا اسب اختصاصی برای مخلوطی از پروتئین‌های سطح سلول T انسان به نام آنتی تیموسیت گلبولین سال‌ها جهت درمان رد آلوگرافت حاد در بالین مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این آنتی‌بادی‌های ضد سلول T، سلول‌های T در حال گردش را با فعال‌کردن سیستم کمپلمان یا اپسونیزه کردن آنها برای فاگوسیتوز حذف می‌نمایند.

آنتی‌بادی مونوکلونال دیگری که امروزه کاربرد بالینی یافته است آنتی‌بادی اختصاصی برای CD25 یعنی زیرواحد آلفای (α) پذیرنده IL-2 می‌باشد. این عامل با مهار اتصال IL-2 به سلول‌های T فعال شده و مهار سیگنالینگ IL-2 باعث مهار فعال‌شدن سلول‌های T می‌شود.

آنتی‌بادی مونوکلونال دیگر که در پیوند بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد اختصاصی برای CD52 است که یک پروتئین سطح سلولی با عملکرد ناشناخته می‌باشد و به صورت گسترده‌ای روی بیشتر سلول‌های B و T بالغ وجود دارد. آنتی (alemtuzumab) CD52 در اصل برای درمان تومورهای سلول B تولید شد و مشخص شد که به شدت اکثر سلول‌های B و T محیطی را به مدت چند هفته پس از تزریق به بیمار، حذف می‌نماید. در کارآزمایی‌های بالینی ابتدایی، این دارو درست قبل و بعد از پیوند تزریق می‌شد، به امید این که باعث تولرانس طولانی‌مدت پیوند شود اما در حال حاضر کاربرد چندانی ندارد.

مهمترین عامل محدودکننده در استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا پلی‌کلونال از گونه‌های دیگر، آن است که در گیرندگان انسانی آنتی‌بادی‌های ضدایمونوگلبولین (Ig) تولید می‌شوند که سبب خنثی‌کردن Ig تزریق شده بیگانه می‌گردند. به این دلیل، اخیراً آنتی‌بادی‌های انسانی شده (humanized) (برای مثال در برابر CD3 و CD25) تولید شده‌اند که خاصیت ایمنی‌زائی کمتری دارند (به فصل ۵ نگاه کنید).

مهار کمک محرک‌ها

داروهایی که مسیرهای کمک محرک را در سلول T مهار می‌کنند رد حاد آلوگرافت را کاهش می‌دهند. اساس کاربرد این دسته از داروها، جلوگیری از انتقال سیگنال‌های کمک‌محرک مورد نیاز برای فعال‌شدن سلول‌های T است (به فصل ۹ نگاه کنید). به یاد بیاورید که CTLA4-Ig یک پروتئین نوترکیب است که از اتصال بخش خارج سلولی CTLA4 با دومین Fc یک IgG ادغام شده است. یک فرم از CTLA4-Ig با افینیتی بالا، که belatacept نامیده می‌شود، به مولکول‌های B7 روی APCها اتصال می‌یابد و از برهمکنش آنها با CD28 سطح سلول T جلوگیری می‌کند (شکل ۷-۹ را نگاه کنید) و جهت استفاده در گیرندگان آلوگرافت مورد تأیید می‌باشد. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که belatacept در پیشگیری از رد حاد پیوند به اندازه سیکلوسپورین مؤثر است اما به علت هزینهٔ بالای این دارو و دیگر عوامل، استفاده وسیع این ماده بیولوژیک محدود شده

است. یک نوع آنتی‌بادی که به لیگاند CD40 سطح سلول T متصل می‌شود و مانع میان‌کنش آن با CD40 سطح APC می‌شود (فصل ۹ را ببینید)، نیز در پیشگیری از رد پیوند در حیوانات آزمایشگاهی مؤثر بوده است. در بعضی دستورالعمل‌های آزمایشگاهی، به نظر می‌رسد که مهار همزمان B7 و CD40 بیش از بلوک هر یک به تنهایی، در افزایش بقای پیوند مؤثر می‌باشد. به هر جهت، در کارآزمایی‌های بالینی آنتی‌بادی anti-CD40L، بیماران عوارض جانبی جدی مانند عوارض ترومبوتیک نشان دادند که ظاهراً با بروز CD40L روی پلاکت‌های انسانی مرتبط بود.

درمان‌هایی جهت کاهش آلوآنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B آلوراکتیو

همراه با شناخت اهمیت آلوآنتی‌بادی‌ها در رد حاد و شاید مزمن، درمان‌هایی که به منظور هدف قراردادن آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B در سایر بیماری‌ها توسعه پیدا کرده‌اند، اکنون در بیماران پیوندی مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای مثال، پلاسمافرزیس گاهی برای درمان رد حاد وابسته به آنتی‌بادی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این فرآیند خون مریض به داخل یک ماشین پمپ می‌شود که پلاسما را برداشت کرده اما سلول‌های خونی را به جریان خون باز می‌گرداند. با این راهکار آنتی‌بادی‌های در گردش نظیر آنتی‌بادی‌های آلوراکتیو پاتوژن را می‌توان حذف نمود. ایمونوگلبولین داخل وریدی (IVIG) که برای درمان چندین بیماری التهابی با واسطه آنتی‌بادی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد، در درمان رد حاد با واسطه آنتی‌بادی به کار می‌رود. در درمان با IVIG، IgG جمع‌آوری شده از دهندگان طبیعی به صورت داخل وریدی به بیمار تزریق می‌شود. مکانیسم عمل آن کاملاً شناخته نشده است اما احتمالاً شامل اتصال IgG تزریق شده به پذیرنده‌های Fc بیماران در روی انواع سلول‌ها می‌باشد، بنابراین کاهش تولید آلوآنتی‌بادی‌ها و توقف اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌های خود بیمار را موجب می‌شود. IVIG همچنین تجزیه آنتی‌بادی‌های بیمار را با مهار رقابتی اتصال آنها به پذیرنده Fc نوزادی تسریع می‌کند (فصل ۵). تخلیه سلول B با تجویز rituximab، که یک آنتی‌بادی ضد CD20 است و جهت درمان لنفوماهای سلول B و بیماری‌های خودایمن مورد تأیید می‌باشد، در بعضی از موارد رد پیوند حاد با واسطه آنتی‌بادی مورد استفاده قرار می‌گیرد. bortezomib که مهارکننده پروتئازوم است و باعث کشتن پلاسماسل‌ها می‌شود و برای درمان مالتیپل میلوما مورد تأیید است، گاهی برای درمان رد آلوگرافت وابسته به آنتی‌بادی به کار می‌رود.

داروهای ضدالتهابی

عوامل ضدالتهابی، مخصوصاً کورتیکواستروئیدها غالباً برای کاهش واکنش التهابی علیه اندام‌های آلوگرافت به کار می‌روند. مکانیسم عمل فرضی این هورمون‌های طبیعی و آنالوگ‌های صناعی آنها مهار سنتز و ترشح سایتوکاین‌هایی نظیر TNF، IL-1 و سایر مدیاتورهای التهابی مانند پروستاگلاندین‌ها، گونه‌های فعال اکسیژن و نیتریک اکساید تولید شده توسط ماکروفاژها و سایر سلول‌های التهابی می‌باشد. اثر کلی این درمان کاهش فراخوانی لکوسیت‌ها، کاهش التهاب و آسیب بافت پیوندی است.

روش‌های سرکوبگر ایمنی فعلی، بقای پیوند را به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود بخشیده‌اند. پیش از استفاده از مهارکننده‌های کلسی‌نورین، درصد بقای یک سالهٔ پیوندهای کلیهٔ اهدائی از اجساد غیرخویشاوند، بین ۶۰-۵۰٪ و در مورد پیوندهای اهدائی از افراد خویشاوند زنده، ۹۰٪ بوده است (آنهایی که بهتر با دریافت کنندگان پیوند، سازگار [matched] شده‌اند). با معرفی سایکلوسپورین، تاکرولیموس، راپامایسین و MMF درصد بقای پیوندهای کلیه اهدائی از اجساد غیرخویشاوند به حدود ۹۰٪ در یک سال رسیده است. در پیوند قلب که سازگاری HLA امکان‌پذیر نیست، بقای پیوند پس از مصرف گروه‌های مختلفی از داروهای ایمونوساپرسیو که قبلاً مرور شد بهبود قابل ملاحظه‌ای پیدا کرده و در حال حاضر درصد بقای ۱ سالهٔ آن به ۹۰٪ و بقای ۵ سالهٔ آن به ۷۵٪ رسیده است. تجربه با سایر اندام‌ها بسیار محدود است، اما میزان بقاء با درمان ایمونوساپرسیو مدرن بهبود یافته است، به ترتیب بقای ۱۰ ساله برای پیوند پانکراس و کبد، ۶۰ و ۷۵ درصد است و بقای ۳ ساله برای دریافت‌کنندگان پیوند ریه ۷۰ تا ۸۰ درصد است.

معمولاً سرکوب ایمنی شدید در زمان پیوند در گیرندگان آلوگرافت با ترکیبی از داروها آغاز می‌شود که درمان القایی

(induction therapy) نامیده می‌شد. پس از چند روز داروها برای حفظ درازمدت سرکوب ایمنی تغییر می‌یابند. برای مثال، در مورد پیوند کلیه بالغین، یک بیمار ممکن است ابتدا با یک آنتی‌بادی تخلیه کنندهٔ ضدسلول T یا ضد گیرنده IL-2 و دوز بالای کورتیکواستروئید درمان شود و سپس درمان روی مهارکنندهٔ کلسی‌نورین، یک آنتی‌متابولیت و شاید دوز پائین کورتیکواستروئیدها حفظ شود. رد حاد در زمان وقوع به وسیلهٔ درمان سریع با ایمونوساپرسیو شدید کنترل می‌شود. در پیوند مدرن، رد مزمن یک علت شایع رد آلوگرافت، مخصوصاً در پیوند قلب است. رد مزمن خیلی کمتر از رد حاد به سرکوب ایمنی پاسخ می‌دهد.

درمان سرکوب‌گر ایمنی منجر به افزایش استعداد به عفونت‌ها و تومورها می‌شود. هدف اصلی سرکوب ایمنی در درمان رد پیوند کاهش تولید و عملکرد سلول‌های T یاریگر و CTL ها می‌باشد که باعث رد سلولی حاد می‌شوند. بنابراین جای تعجب نیست که دفاع ضدویروسی و ضد پاتوژن‌های داخل سلولی دیگر و تومورها که وظیفه فیزیولوژیک سلول‌های T است، در گیرندگان پیوند دارای سیستم ایمنی مهار شده دچار اختلال گردد. فعال‌شدن دوباره ویروس‌های هرپس نهفته یک مشکل شایع در بیماران دچار سرکوب ایمنی است که شامل سایتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس ویروس، ویروس واریسلا زوستر و اپشتین‌بار (EBV) است. به همین دلیل گیرندگان پیوند اکنون درمان ضدویروسی پروفیلاکتیک برای عفونت‌های هرپس ویروس دریافت می‌کنند. گیرندگان آلوگرافت با سیستم ایمنی سرکوب شده در معرض خطر بیشتری برای انواعی از عفونت‌های فرصت‌طلب قرار دارند که به صورت طبیعی در افراد دارای سیستم ایمنی کامل رخ نمی‌دهند؛ از جمله عفونت‌های قارچی (پنومونی پنوموسیستیس ژیروسی، هیستوپلاسموزیس، کوکسیدیوایدومایکوزیس، میکروسپوریدیوزیس) و عفونت‌های پروتوزوایی (توکسوپلاسموزیس و کریپتوسپوریدیوزیس). گیرندگان آلوگرافت با سیستم ایمنی سرکوب شده در معرض خطر بیشتری برای ایجاد سرطان در مقایسه با جمعیت نرمال هستند از جمله اشکال مختلف سرطان پوست. مشخص شده است که برخی از تومورها که به صورت شایع‌تر در گیرندگان آلوگرافت یافت می‌شوند توسط ویروس‌ها ایجاد می‌گردند و در حقیقت به دلیل ایمنی ضدویروسی مختل شده به وجود می‌آیند. این تومورها شامل کارسینوم گردن رحم، که با عفونت پاپیلوما ویروس انسانی مرتبط است و لنفومای ایجاد شده توسط عفونت EBV هستند. لنفوماهای یافت شده در گیرندگان آلوگرافت تحت عنوان اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند (PTLDs) نامیده می‌شوند و اغلب از لنفوسیت‌های B آلوده به EBV مشتق می‌شوند.

علیرغم خطر عفونت و تومورهای مربوط به داروهای سرکوبگر ایمنی، محدودیت اصلی دوزهای قابل تحمل اغلب این داروها، شامل مهارکننده‌های کلسی‌نورین، مهارکننده‌های mTOR، آنتی‌متابولیت‌ها و کورتیکواستروئیدها، سمیت مستقیم آنها روی سلول‌هایی است که با سرکوب ایمنی مرتبط نیستند. در برخی موارد سمیت همان سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد که رد پیوند قرار می‌دهد، مانند سمیت سایکلوسپورین علیه سلول‌های اپی‌تلیال توبولار کلیه که می‌تواند تفسیر کاهش عملکرد کلیوی در گیرنده‌های آلوگرافت کلیه را مشکل سازد.

روش‌های القای تحمل اختصاصی دهنده

برای جلوگیری از رد آلوگرافت می‌توان در گیرندهٔ پیوند تحمل نسبت به آلوآنتی‌ژن‌های پیوند ایجاد کرد. در این مورد، مفهوم تحمل آن است که علیرغم عدم مصرف یا قطع مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی و ضدالتهاب، سیستم ایمنی گیرندهٔ پیوند به بافت پیوندی آسیبی نمی‌رساند. تصور می‌شود که مکانیسم‌های تحمل نسبت به آلوگرافت شبیه همان مکانیسم‌هائی هستند که باعث تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی می‌شوند (به فصل ۱۵ نگاه کنید)، یعنی شامل آنرژی، حذف یا سرکوب فعال سلول‌های T آلوراکتیو توسط سلول‌های Treg است. تحمل نسبت به پیوند مطلوب است زیرا برای آلوآنتی‌ژن، اختصاصی بوده و در نتیجه از مشکلات اساسی مربوط به سرکوب ایمنی غیراختصاصی یعنی کمبود ایمنی که منجر به افزایش استعداد ابتلاء به عفونت و ایجاد تومورها و سمیت دارویی می‌باشد به دور است. علاوه بر این، با ایجاد تحمل نسبت به پیوند می‌توان رد مزمن را کاهش داد زیرا می‌دانیم عوامل سرکوبگر ایمنی به کار رفته برای پیشگیری و برگشت حملات رد حاد تاکنون تأثیری بر رد مزمن نداشته‌اند.

رویکردهای تجربی و مشاهدات بالینی مختلف نشان داده‌اند که امکان کسب تحمل نسبت به آلوگرافت وجود دارد. مداوار (Medawar) و همکارانش در آزمایش‌های خود در موش‌ها نشان دادند که در صورتی که موش نوزاد یک سوش (گیرنده) سلول‌های طحالی موشی از سوش دیگر (دهنده) را دریافت کند از آن پس گیرنده، پیوند پوست از دهنده را خواهد پذیرفت. این تحمل برای آلوآنتی‌ژن ویژگی دارد چرا که گیرنده از سوش‌های دیگری که آلل‌های MHC متفاوت از سلول طحالی دهنده را بارز می‌نمایند، پیوند را نمی‌پذیرد. در بیمارانی که پیش از پیوند کلیه، به طور مکرر خون‌های حاوی لکوسیت‌های آلوژن را دریافت کرده بودند؛ میزان بروز حملات رد حاد بسیار کمتر از بیمارانی بوده است که خونی دریافت نکرده بودند. توضیح احتمالی این اثر آن است که وارد نمودن لکوسیت‌های آلوژن از طریق انتقال خون باعث ایجاد تحمل نسبت به آلوآنتی‌ژن‌ها می‌شود. یکی از مکانیسم‌های زمینه‌ای برای القای تولرانس می‌تواند این باشد که سلول‌های دهندهٔ منتقل شده حاوی سلول‌های دندریتیک نابالغی هستند که باعث القای بی‌پاسخی علیه آلوآنتی‌ژن‌های دهنده می‌شوند. در حقیقت، امروزه انتقال خون به گیرندگان پیوند پیش از انجام عمل پیوند به عنوان یک روش پیشگیری کننده جهت کاهش رد پیوند، کاربرد وسیعی پیدا کرده است.

چندین استراتژی جهت القای تحمل اختصاصی دهنده در گیرنده‌های آلوگرافت مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

- ***بلوک‌کردن کمک محرک‌ها***. تصور بر این است که شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها در غیاب کمک محرک‌ها منجر به تولرانس سلول T می‌شود و برخی شواهد تجربی در حیوانات نیز از آن حمایت می‌کند. با این حال تجربه بالینی با عوامل بلوک‌کننده کمک محرک‌ها این است که آنها مانع پاسخ‌های ایمنی علیه آلوگرافت شده اما تولرانس طولانی مدت ایجاد نمی‌کنند و بیماران باید روی درمان باقی بمانند.
- ***کایمریسم سلول‌های خونساز (هماتوپوئتیک کایمریسم)***. ما قبلاً اشاره کردیم که انتقال سلول‌های خونی دهنده به گیرندهٔ پیوند، مانع رد پیوند می‌شود. اگر سلول‌های دهندهٔ تزریق شده یا پیش‌سازهای سلولی آنها برای زمان طولانی در گیرنده باقی بمانند، گیرنده کایمر خواهد شد. در تعداد کمی از گیرندگان آلوگرافت کلیه، تولرانس آلوگرافت طولانی مدت با واسطه کایمریسم هماتوپوئتیک ایجاد شده است. این تولرانس به وسیله پیوند HSC دهنده در زمان پیوند عضو آلوژن به وجود آمده است. البته خطرهای پیوند HSC و دسترسی به دهنده‌های مناسب ممکن است کاربرد این روش را محدود کند.
- ***القاء یا انتقال سلول‌های T تنظیمی***. تلاش‌ها برای ایجاد سلول‌های T تنظیمی اختصاصی دهنده در کشت و انتقال آنها به گیرنده پیوند در حال انجام است. چندین موفقیت در گیرنده‌های پیوند HSC گزارش شده است که در آنها تزریق‌های سلول‌های T تنظیمی، GVHD را کاهش داده است.

در موارد نادر، برخی از پیوندها حتی پس از توقف یا کاهش قابل توجه سرکوب ایمنی به دلیل عفونت یا سمیت، باقی می‌مانند. این امر بیشتر در پیوند کبد مشاهده می‌گردد. پزشکان از اصلاح تولرانس عملیاتی (operational) برای این پدیده استفاده می‌کنند. در بیشتر موارد مشخص نیست که آیا پاسخ‌های سلول‌های T آلوراکتیو کاهش می‌یابند یا خاموش می‌شوند. همچنین مشخص نیست که چرا این مورد بیشتر در پیوند کبد روی می‌دهد.

پیوند زنوژن

استفاده از پیوند اندام توپر (solid) به عنوان یک درمان بالینی به دلیل تعداد ناکافی اندام‌های دهنده در دسترس، به شدت محدود است. به این علت، امکان پیوند اندام‌ها از سایر پستانداران، مانند خوک، به گیرنده‌های انسانی توجه زیادی را به خود جلب کرده است.

مانع ایمونولوژیک اصلی در پیوند زنوژن حضور آنتی‌بادی‌های طبیعی در گیرندگان انسان است که باعث رد فوق حاد می‌شوند. بیش از ۹۵ درصد پریمات‌ها، آنتی‌بادی‌های طبیعی از نوع IgM دارند که با شاخص‌های کربوهیدراتی موجود در سطح سلول‌های اعضای گونه‌های دیگر که از نظر تکاملی فاصله دارند، نظیر خوک، و دارای اندام‌های سازگار از نظر آناتومیکی با انسان است، واکنش

میدهند قسمت اعظم آنتی بادی های طبیعی ضد خوک در انسان برعلیه یک شاخص کربوهیدراتی خاص تولید می شوند که بر اثر عمل یک آنزیم α-گالاکتوزیل ترانسفراز خوکی به وجود می آید. این آنزیم یک قطعهٔ گالاکتوز متصل به کربن آلفا را بر روی همان سوبسترایی قرار می‌دهد که در سلول‌های انسان و سایر پریمات‌ها، با افزوده‌شدن فوکوز به آن، آنتی‌ژن گروه خونی H به وجود می‌آید. محققین برای حل این مشکل خوک‌هایی تولید کردند که در ژن α گالاکتوزیل ترانسفراز knockout می‌باشند، اما این استراتژی به تنهایی موفقیت‌آمیز نبود. انسان‌ها به ندرت آنتی‌بادی‌های طبیعی بر علیه شاخص‌های کربوهیدراتی گونه‌های کاملاً نزدیک نظیر شامپانزه تولید می‌کنند. بنابراین اندام‌های شامپانزه یا سایر پریمات‌های عالی‌تر از نظر تئوری می‌توانند در انسان به کار روند. با وجود این، مسائل اخلاقی و قانونی، چنین اعمالی را محدود کرده است.

آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد زنوگرافت‌ها از طریق همان مکانیسم‌هایی که باعث رد آلوگرافت فوق حاد می‌شوند، رد فوق حاد را برمی‌انگیزند. این مکانیسم‌ها شامل تولید فاکتورهای پیش انعقادی سلول‌های اندوتلیال و مواد تجمع‌دهندهٔ پلاکتی همراه با کاهش مکانیسم‌های ضدانعقادی اندوتلیوم می‌باشند. با وجود این، پیامدهای فعال‌شدن کمپلمان انسانی بر سطح سلول‌های خوک معمولاً بسیار شدیدتر از پیامدهای فعال‌شدن کمپلمان به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های طبیعی بر سطح سلول‌های آلوژن انسانی می‌باشد، زیرا ممکن است تعدادی از پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان ساخته شده توسط سلول‌های خوک، قادر به واکنش‌دهی با پروتئین‌های کمپلمان انسانی نباشد و در نتیجه نمی‌توانند میزان آسیب توسط کمپلمان را محدود کنند (به فصل ۱۳ نگاه کنید). به این دلایل پژوهشگران خوک‌های اصلاح شده از لحاظ ژنتیکی را تولید کرده‌اند که برای پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان انسانی ترانس‌ژن هستند. تکنولوژی ویرایش ژن CRISPR-Cas9 امروزه برای تولید خوک‌هایی با چندین تغییر ژنتیکی به منظور کاهش رد زنوگرافت به کار گرفته شده است.

حتی اگر جلوی رد فوق حاد گرفته شود، زنوگرافت‌ها اغلب به وسیلهٔ نوعی رد عروقی حاد آسیب می‌بینند که در طی ۳-۲ روز پس از پیوند اتفاق می‌افتد. این نوع رد، رد زنوگرافت تأخیری (delayed xenograft rejection)، رد حاد تسریع‌شده (accelerated acute rejection) یا رد عروقی حاد نامیده می‌شود و با ترومبوز داخل عروقی و نکروز دیوارهٔ رگ‌ها مشخص می‌گردد. مکانیسم‌های رد زنوگرافت تأخیری کاملاً شناخته نشده‌اند. یافته‌های اخیر نشان می‌دهند که احتمالاً بر اثر ناسازگاری بین پلاکت پریمات و سلول‌های اندوتلیال خوک می‌باشد که ترومبوز مستقل از آسیب با واسطهٔ آنتی‌بادی را ایجاد می‌کند.

زنوگرافت‌ها می‌توانند توسط پاسخ‌های ایمنی با واسطهٔ سلول‌های T در برابر زنوآنتی‌ژن‌ها نیز رد شوند. تصور می‌شود که مکانیسم‌های رد سلولی زنوگرافت‌ها شبیه به همان مکانیسم‌هائی هستند که در رد آلوگرافت شرح دادیم.

انتقال خون و آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO و Rh

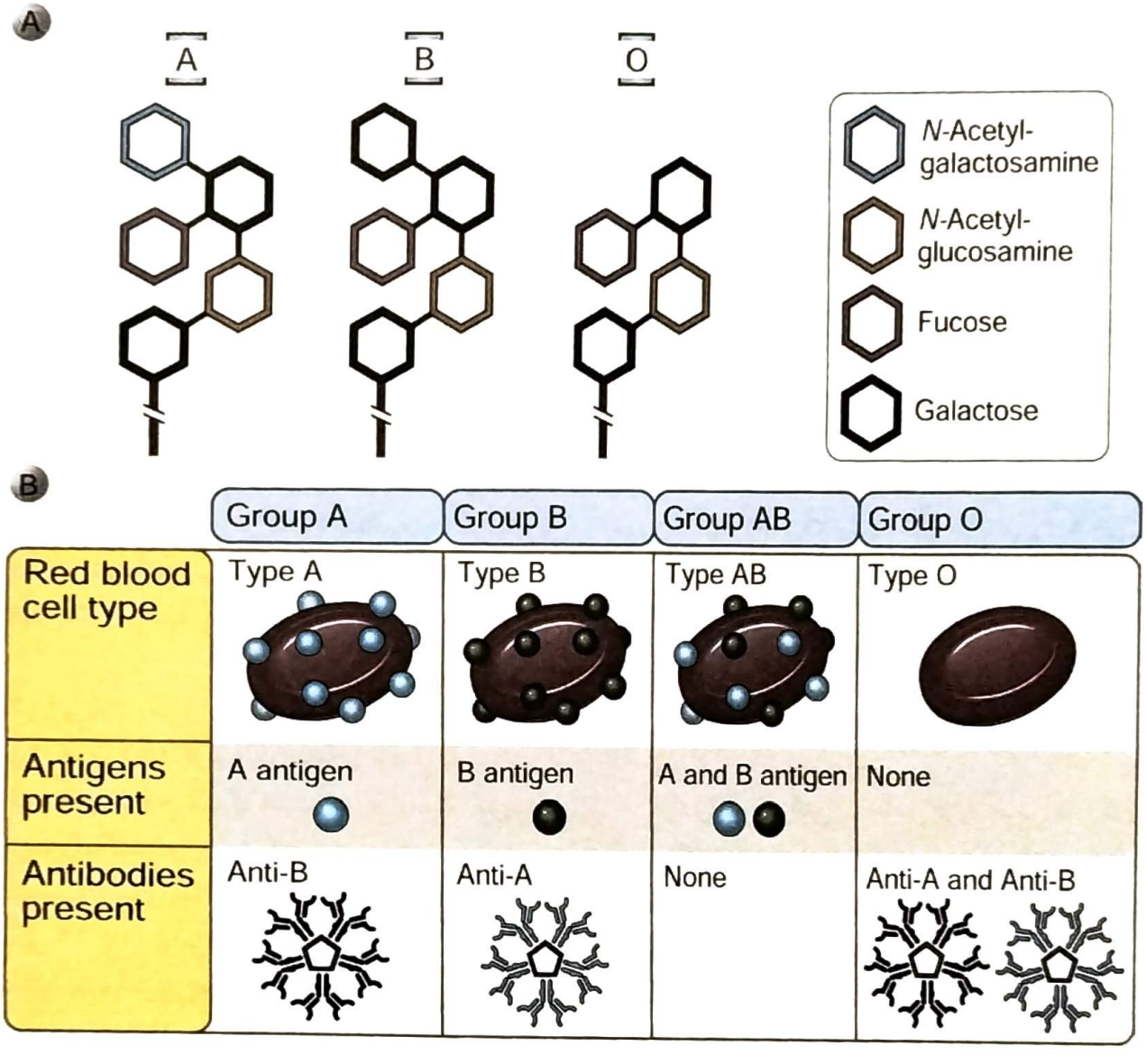
انتقال خون نوعی پیوند است که در آن خون کامل یا سلول‌های خونی از یک یا چند فرد به صورت داخل وریدی به گردش خون فرد دیگری منتقل می‌شود. از انتقال خون، اغلب جهت جبران خون از دست‌رفته در خون‌ریزی یا برطرف‌نمودن کمبودهای حاصله از تولید ناکافی سلول‌های خونی که در انواعی از بیماری‌ها رخ می‌دهد استفاده می‌شود. مانع اصلی بر سر راه انتقال موفقیت‌آمیز خون، پاسخ ایمنی به مولکول‌های واقع در سطح سلول می‌باشد که میان افراد متفاوت است. مهم‌ترین سیستم آلوآنتی‌ژن در انتقال خون، سیستم ABO می‌باشد که بعداً با جزئیات شرح داده خواهد شد. افرادی که فاقد آنتی‌ژن گروه خونی خاصی هستند آنتی‌بادی‌های طبیعی IgM بر علیه آن آنتی‌ژن تولید می‌کنند. در صورتی که فرد فاقد آنتی‌ژن مورد نظر، سلول‌های خونی بارزکننده آن آنتی‌ژن را دریافت کند آنتی‌بادی‌های موجود از قبل به سلول‌های منتقل‌شده، اتصال می‌یابند، کمپلمان را فعال می‌نمایند و واکنش‌های انتقال خون (transfusion reactions) را ایجاد می‌کنند که تهدیدکننده حیات می‌باشد. انتقال خون در صورت ناسازگاری ABO یک واکنش همولیتیک فوری را شروع می‌کند که به تخریب درون عروقی گلبول‌های قرمز خون، احتمالاً با واسطه سیستم کمپلمان و فاگوسیتوز وسیع اریتروسیت‌های پوشیده از آنتی‌بادی و کمپلمان توسط ماکروفاژها در کبد و طحال، منجر

می‌شود. هموگلوبین آزادشده از گلبول‌های قرمز لیز شده به مقداری هست که برای سلول‌های کلیوی سمی بوده و موجب نکروز حاد توبول‌های کلیوی و نارسایی کلیوی می‌شود. تب شدید، شوک و انعقاد وسیع داخل عروقی ایجاد می‌شود که احتمالاً نشانه‌ای از رهاشدن مقادیر زیادی از سایتوکاین‌ها می‌باشد (به طور مثال TNF یا IL-1). انعقاد وسیع داخل عروقی، فاکتورهای انعقادی را سریع‌تر از میزان تولید آنها مصرف می‌کند و بیمار به علت خونریزی و در حضور انعقاد منتشر برخلاف انتظار می‌میرد. واکنش‌های همولیتیک تأخیری در نتیجه ناسازگاری آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی فرعی رخ می‌دهند. این امر منجر به از دست‌رفتن فزاینده گلبول‌های قرمز انتقالی می‌گردد و متعاقب آن آنمی و یرقان ایجاد می‌شود که پیامدهای انباشته شدن بیش از حد پیگمان‌های حاصله از هموگلوبین در کبد می‌باشد.

آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO

آنتی‌ژن‌های ABO کربوهیدرات‌های متصل به پروتئین‌ها و لیپیدهای سطح سلول هستند که به وسیلهٔ آنزیم‌های پلی‌مورف گلیکوزیل ترانسفراز سنتز می‌شوند که براساس آلل‌های به ارث رسیده فعالیت متفاوتی دارند (شکل ۱۴-۱۷). اولین سیستم آلوآنتی‌ژنی که در پستانداران شناخته شده آنتی‌ژن‌های ABO بودند. نام این آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی اختصاصی به جهت حضور بر سطح گلبول‌های قرمز خون قرار داده شده است اما آنها بر سطح سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیال نیز یافت می‌شوند. تمام افراد طبیعی یک گلیکان مرکزی را سنتز می‌کنند که عمدتاً به پروتئین‌های غشاء پلاسمایی متصل است. بیشتر افراد دارای آنزیم فوکوزیل ترانسفراز می‌باشند که فوکوز را به واحد قندی غیرانتهایی گلیکان مرکزی می‌افزاید و گلیکان فوکوزیله آنتی‌ژن H نامیده می‌شود. یک ژن منفرد بر روی کروموزوم ۹، آنزیم گلیکوزیل ترانسفراز را کد می‌نماید که ممکن است تغییرات بیشتری را بر روی آنتی‌ژن H اعمال کند. سه نوع واریانت آللیک برای این ژن وجود دارد. محصول ژنی آلل O فعالیت آنزیمی ندارد. آنزیم کدشونده با آلل A، N - استیل گالاکتوزآمین انتهایی را بر روی آنتی‌ژن H منتقل می‌کند و محصول ژنی آلل B، گالاکتوز انتهایی را انتقال می‌دهد. افرادی که از نظر آلل O هموزیگوت هستند نمی‌توانند قندهای انتهایی را به آنتی‌ژن H متصل کنند و تنها آنتی‌ژن H را بروز می‌دهند. برعکس افرادی که یک آلل A دارند (هموزیگوت AA، هتروزیگوت AO یا هتروزیگوت AB) با افزودن N - استیل گالاکتوز آمین انتهایی به تعدادی از آنتی‌ژن‌های H خود، آنتی‌ژن A را می‌سازند، به همین ترتیب افرادی که یک آلل B را بارز می‌کنند (هموزیگوت BB، هتروزیگوت BO یا هتروزیگوت AB) با اضافه کردن گالاکتوز انتهایی به تعدادی از آنتی‌ژن‌های H خود، آنتی‌ژن B را می‌سازند. افراد هتروزیگوت AB از برخی از آنتی‌ژن‌های H خود، هر دو آنتی‌ژن A و B را می‌سازند. واژه‌ها ساده شده‌اند به طوری که به افراد OO، گروه خونی O؛ افراد AA و AO، گروه خونی A؛ افراد BB و BO، گروه خونی B و افراد AB گروه خونی AB گفته می‌شود. موتاسیون در ژن کدکننده فوکوزیل ترانسفراز که آنتی‌ژن H را تولید می‌کند به ندرت دیده می‌شود؛ افرادی که برای چنین موتاسیونی هموزیگوت می‌باشند به آنها گروه Bombay گفته می‌شود و آنتی‌ژن‌های H، A یا B را تولید نمی‌نمایند.

افرادی که یک آنتی‌ژن خاص گروه خونی A یا B را بارز می‌کنند نسبت به آن تحمل دارند اما افرادی که آن آنتی‌ژن را بیان نمی‌کنند آنتی‌بادی‌های طبیعی تولید می‌کنند که آنتی‌ژن را شناسایی می‌نمایند. در حقیقت تمام افراد آنتی‌ژن H را بارز می‌کنند و از این جهت نسبت به آن تحمل دارند و آنتی‌بادی آنتی H تولید نمی‌نمایند. افرادی که آنتی‌ژن‌های A یا B را بارز می‌کنند نسبت به این مولکول‌ها تحمل دارند و به ترتیب آنتی‌بادی‌های آنتی A یا آنتی B تولید نمی‌کنند. با این وجود، افراد O و A آنتی‌بادی‌های آنتی B از جنس IgM تولید می‌کنند در حالی که افراد O و B آنتی‌بادی‌های آنتی A از جنس IgM تولید می‌کنند. افراد دارای فنوتیپ بمبئی که قادر به تولید آنتی‌ژن مرکزی H نمی‌باشند، بر علیه آنتی‌ژن‌های H، A و B آنتی‌بادی می‌سازند. این امر متناقض به نظر می‌رسد افرادی که یک آنتی‌ژن گروه خونی را بیان نمی‌کنند، علیه آن آنتی‌بادی می‌سازند. توجیه احتمالی این است که آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه گلیکولیپیدهای باکتری‌های روده با آنتی‌ژن‌های ABO واکنش متقاطع می‌دهند مگر این که فرد نسبت به یکی یا بیشتر آنها تحمل داشته باشد. قابل پیش‌بینی است، وجود هر آنتی‌ژن گروه خونی بر روی گلبول‌های قرمز فرد



شکل ۱۴-۱۷. آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO. A. آنتی‌ژن‌های گروه خونی ساختارهای کربوهیدراتی اضافه شده به پروتئین‌ها یا لیپیدهای سطح سلول توسط عملکرد گلیکوزیل ترانسفرازها هستند (متن را نگاه کنید). **B.** آنتی‌ژن‌های گروه خونی مختلف توسط اضافه‌شدن گروه‌های قندی متفاوت به وسیله گلیکوزیل ترانسفرازهای متفاوت به ارث رسیده ایجاد می‌شوند. افرادی که آنتی‌ژن گروه خونی خاصی را بیان می‌کنند نسبت به آن آنتی‌ژن تحمل دارند اما آنتی‌بادی‌های طبیعی را می‌سازند که با دیگر آنتی‌ژن‌های گروه خونی واکنش می‌دهند.

باعث القای تحمل نسبت به آن آنتی‌ژن می‌شود.

در انتقال خون بالینی انتخاب دهندهٔ خون برای یک گیرندهٔ خاص براساس بیان آنتی‌ژن‌های گروه خونی و پاسخ‌های آنتی‌بادی علیه آنها صورت می‌گیرد. اگر بیماری گلبول‌های قرمز را از دهنده‌ای دریافت کند که آنتی‌ژنی به غیر از آنتی‌ژن‌های روی گلبول قرمز خود را بارز می‌نمایند، واکنش انتقال خون صورت می‌پذیرد (که قبلاً شرح داده شد). افراد AB انتقال خون از تمام اهداکنندگان را تحمل می‌نمایند و گیرندگان عمومی نامیده می‌شوند. به همین صورت، افراد با گروه خونی O تنها نسبت به اهداکنندگان O تحمل می‌کنند اما به همه گیرندگان می توانند خون اهدا کنند و از این رو دهندگان عمومی خوانده می‌شوند. عموماً تفاوت در گروه‌های خونی فرعی تنها پس از انتقال خون مکرر و تولید پاسخ ثانویه آنتی‌بادی، موجب تخریب گلبول‌های قرمز می‌گردد.

آنتی‌ژن‌های گروه خونی A و B علاوه بر سلول‌های خونی

بر روی بسیاری دیگر از انواع سلولی از جمله سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند. به همین علت، تشخیص گروه خونی ABO برای جلوگیری از رد فوق‌حاد آلوگرافت‌های اعضای توپر بسیار اهمیت دارد و در قسمت‌های قبلی به آن پرداخته شد. ناسازگاری ABO بین مادر و جنین مشکلی برای جنین ایجاد نمی‌کند زیرا اکثر آنتی‌بادی‌های ضدکربوهیدراتی IgM هستند و از جفت عبور نمی‌کنند.

سایر آنتی‌ژن‌های گروه خونی

آنتی‌ژن لوئیس

گلیکوپروتئین‌های مشابهی که شاخص‌های گروه خونی A و B را حمل می‌کنند، می‌توانند توسط سایر گلیکوزیل ترانسفرازها تغییر یافته و آنتی‌ژن‌های گروه خونی مینور را ایجاد نمایند. برای مثال، اضافه‌شدن فوکوز به مکان‌های غیرانتهایی دیگر می‌تواند توسط آنزیم‌های فوکوزیل ترانسفراز متفاوت کاتالیز گردد و اپی‌توپ‌های سیستم آنتی‌ژنی لوئیس ایجاد شود. آنتی‌ژن‌های لوئیس اخیراً توجه ایمونولوژیست‌ها را جلب نموده‌اند زیرا این گروه‌های کربوهیدراتی به عنوان لیگاند برای سلکتین ـ E و سلکتین ـ P عمل می‌کنند و بنابراین در مهاجرت لکوسیتی نقش دارند (فصل ۳ را ببینید). آنها به هر حال عامل پاسخ‌های قدرتمند در انتقال خون نمی‌باشند زیرا افراد علیه این آنتی‌ژن، آنتی‌بادی‌های طبیعی تولید نمی‌کنند.

آنتی‌ژن رزوس

آنتی‌ژن‌های رزوس (Rh) که نام آن برگرفته از یک گونه میمون است که نخستین بار این آنتی‌ژن در آن شناسایی شد یک دسته از آنتی‌ژن‌های گروه خونی مهم از نظر بالینی می‌باشند. آنتی‌ژن‌های Rh پروتئین‌های غیرگلیکوزیله و هیدروفوب سطح سلول می‌باشند که در غشای گلبول‌های قرمز خون یافت می‌شوند و از نظر ساختمانی با سایر پروتئین‌های غشاء گلبول قرمز که نقش ناقل transporter را ایفا می‌نمایند، قرابت دارند. پروتئین‌های Rh به وسیله دو ژن کاملاً مرتبط با هم و بسیار هومولوگ کد می‌شوند اما تنها یکی از آنها RhD نامیده می‌شود که از نظر بالینی در تعیین گروه خونی اهمیت دارد. علت آن این است که نزدیک به ۱۵ درصد جمعیت دچار حذف آلل RhD یا تغییراتی در آن شده‌اند. این افراد که Rh منفی نامیده می‌شوند به آنتی‌ژن RhD تحمل ندارند و در صورت مواجهه با گلبول‌های قرمز Rh مثبت بر علیه آن آنتی‌بادی می‌سازند.

اهمیت اصلی بالینی آنتی‌بادی‌های ضد Rh مربوط به واکنش‌های همولیتیک در دوران تکامل جنینی است که به واکنش‌های انتقال خون شباهت دارد. مادران Rh منفی که جنین Rh مثبت دارند به گلبول‌های قرمز جنینی وارد شده به جریان خون مادری، معمولاً در هنگام زایمان، حساس می‌شوند. از آنجایی که آنتی‌ژن Rh یک پروتئین است، برخلاف آنتی‌ژن‌های ABO کربوهیدراتی، در مادران Rh منفی آنتی‌بادی IgG تعویض کلاس شده و با میل پیوندی زیاد تولید می‌شود. حاملگی‌های بعدی با جنین Rh مثبت مخاطره‌آمیز است چرا که آنتی‌بادی‌های مادری آنتی‌بادی‌های مادری آنتی Rh از نوع IgG از جفت می‌توانند عبور نمایند و گلبول‌های قرمز جنین را تخریب کنند. این موضوع موجب **بیماری همولیتیک جنین و نوزاد (erythroblastosis fetalis)** می‌شود و برای جنین می‌تواند مرگبار باشد. با تزریق آنتی‌بادی آنتی RhD به مادر ظرف ۷۲ ساعت از تولد اولین نوزاد Rh مثبت، می‌توان از این بیماری جلوگیری نمود. این درمان، از القای تولید آنتی‌بادی‌های anti-Rh در مادر، توسط گلبول‌های قرمز Rh مثبت جنینی که به بدن مادر وارد شده‌اند، جلوگیری می‌کند. مکانیسم دقیق عمل آنتی‌بادی‌های تجویز شده، مشخص نیست ولی ممکن است شامل پاکسازی فاگوسیتی یا لیز با واسطه کمپلمان در گلبول‌های قرمز جنینی یا مهار فیدبکی وابسته به پذیرنده Fc در سلول‌های B اختصاصی RhD مادری باشد (فصل ۱۲).

پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSC)

پیوند HSC یک رویکرد بالینی برای درمان بیماری‌های ناشی از نقص درونی در یک یا بیشتر رده‌های خونساز و به طور رایج‌تر، درمان سرطان سلول‌های خونی می‌باشد. در این روند، سلول‌های خونساز خود بیمار تخریب شده و HSCها از اهداکنندهٔ سالم به بیمار انتقال داده می‌شود. ما پیوند HSC را جدای از دیگر پیوندها مطرح می‌کنیم چون این نوع از پیوند دارای چندین ویژگی منحصر به فرد می‌باشد که در پیوند اندام‌های جامد با آنها برخورد نکردیم.

موارد استفاده، روش‌ها و سدهای ایمنی در پیوند سلول بنیادی هماتوپوئتیک

پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک چند توانه (pluripotent HSCs) در گذشته با استفاده از تلقیح سلول‌های مغز استخوان جمع‌آوری شده به وسیله آسپیراسیون صورت می‌گرفت و اغلب این فرآیند به نام پیوند مغز استخوان نامیده می‌شد. در روش‌های بالینی جدید، سلول‌های بنیادی خون‌ساز اغلب از دهندگان خون پس از درمان با فاکتورهای محرک کلونی که باعث بسیج سلول‌های بنیادی از مغز استخوان می‌شوند، فراهم می‌گردد. فرد گیرنده قبل از پیوند به منظور آزادکردن محل‌هایی برای لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی منتقل شده و نیز در موارد درمان بدخیمی‌های خونسازی به منظور کشتن حتی‌المقدور سلول‌های بنیادی سرطانی، با ترکیبی از کموتراپی، ایمونوتراپی یا رادیوتراپی تحت درمان قرار می‌گیرد. پس از پیوند، سلول‌های بنیادی تزریق شده و جمعیت مغز استخوان گیرنده را مجدداً بازسازی کرده و به تمام رده‌های هماتوپوئتیک تمایز می‌یابند.

پیوند HSC از لحاظ بالینی بیشتر برای درمان لوسمی و پره‌لوسمی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مکانیسم‌هایی که پیوند HSC توسط آن باعث درمان نئوپلاسم‌های هماتوپوئتیک می‌شود اثر پیوند علیه تومور می‌باشد که سلول‌های T بالغ مغز استخوان یا سلول‌های بنیادی تلقیح شده، الوآنتی‌ژن‌ها را روی سلول‌های سرطانی باقی‌مانده شناسایی کرده و باعث تخریب آنها می‌شوند. سلول‌های NK در HSC تزریق شده نیز ممکن است سلول‌های لوسمیک را شناسایی کرده و از بین ببرند. از پیوند اتولوگ HSC برای درمان تومورهای مشتق از سلول‌های پلاسماسل به نام میلوما نیز استفاده می‌شود. از آنجا که بسیاری از سلول‌های بدخیم در مغز استخوان قرار دارند لذا زمانی که بیمار تحت رژیم تخلیه مغز استخوان قرار می‌گیرد، این سلول‌ها نیز از بین می‌روند. HSC هایی که پیوند می‌گردند، از همان بیمار می‌باشند اما حاوی سلول‌های میلومایی نیستند زیرا سلول‌های میلومایی در گردش خون وجود ندارند بنابراین عملکرد مغز استخوان بازیابی شده و سلول‌های توموری از بین می‌روند. همچنین، از آنجا که پیوند اتولوگ است، هیچ‌گونه خطری به جهت بروز GVHD وجود ندارد (بعداً توضیح داده خواهد شد).

پیوند HSC نیز به صورت بالینی برای درمان بیماری‌های ایجاد شده به وسیله موتاسیون‌های به ارث رسیده در ژن‌هایی که تنها سلول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک مانند لنفوسیت‌ها یا سلول‌های قرمز خون را درگیر می‌کنند، به کار می‌رود. مثال‌هایی از بیماری‌هایی که به وسیلهٔ پیوند HSC درمان می‌شوند شامل بیماری نقص ایمنی مختلط شدید وابسته به X (X-SCID)، IPEX (بیماری که به دلیل موتاسیون در FOXP3 و نقص در سلول‌های T تنظیمی رخ می‌دهد) و موتاسیون‌های هموگلوبین نظیر بتاتالاسمی ماژور و آنمی داسی‌شکل، می‌باشند. همچنین X-SCID با پیوند HSC خود بیمار که ژن‌های نرمال را بیان می‌کنند و باعث اصلاح این نقص می‌شوند، درمان شده است. رویکردی مشابه در مورد سایر بیماری‌هایی که ژن دارای نقص در آنها شناخته شده است و این ژن در سلول‌های خونی که از سلول‌های HSC تولید می‌شوند دارای عملکرد است، به کار می‌رود. از آنجایی که این پیوندها اتولوگ هستند، مشکلات ایمونولوژیک به دنبال ندارند.

سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک آلوژن به آسانی حتی توسط یک میزبان با سیستم ایمنی ضعیف نیز رد می‌شوند و به همین دلیل دهنده و گیرنده باید برای همه لوکوس‌های MHC دقیقاً سازگار باشند. مکانیسم‌های رد HSCها کاملاً شناخته نشده‌اند ولی علاوه بر مکانیسم‌های ایمنی آداپتیو، HSCها ممکن است به وسیله سلول‌های NK نیز رد شوند. نقش سلول‌های NK در رد پیوند مغز استخوان در مدل‌های تجربی حیوانی مورد مطالعه قرار گرفته است. موش‌های هیبرید F_1 اشعه دیده، مغز استخوان دریافتی از هر یک از والدین خالص را رد می‌کنند. این پدیده که مقاومت هیبرید (hybrid resistance) نامیده می‌شود، با قوانین کلاسیک پیوند اندام‌های توپر تفاوت دارد (که موش‌های F_1 هیچ واکنشی علیه پیوند از هر یک از والدین نشان نمی‌دهند، شکل ۳-۱۷). مقاومت هیبرید در موش‌های فاقد سلول T نیز دیده می‌شود و تخلیه سلول‌های NK گیرنده، توسط آنتی‌بادی‌های ضد سلول NK جلوی رد پیوند سلول‌های مغز استخوان از والدین را می‌گیرد. احتمالاً مقاومت هیبرید ناشی از واکنش‌دهی سلول‌های NK میزبان بر علیه پیش‌سازهای مغز استخوان است که فاقد مولکول‌های MHC کلاس I موجود بر سطح سلول‌های میزبان می‌باشند. به یاد آورید که

در حالت طبیعی شناسایی MHC کلاس I خودی فعال‌شدن سلول‌های NK را مهار می‌کند و اگر این مولکول‌های MHC خودی وجود نداشته باشند، سلول‌های NK از مهار خارج می‌شوند (شکل ۱۰-۴).

حتی اگر پیوند موفقیت‌آمیز باشد معمولاً دو مشکل دیگر در پیوند HSC دیده می‌شوند که عبارتند از: بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) و کمبود ایمنی که بعداً بحث می‌شود.

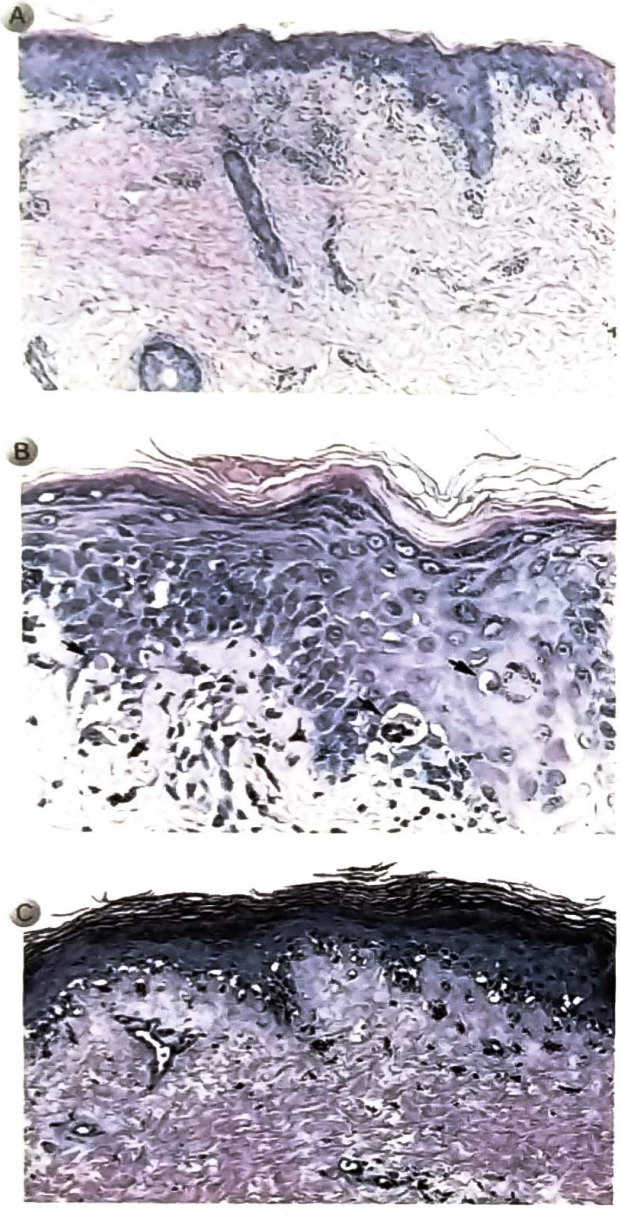
عوارض ایمونولوژیک پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک

بیماری پیوند علیه میزبان (Graft-Versus-Host disease)

بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) از طریق واکنش سلول‌های T بالغ پیوندی، موجود در HSC تلقیحی با آلوآنتی‌ژن‌های میزبان ایجاد می‌شود. این واکنش زمانی اتفاق می‌افتد که میزبان صلاحیت ایمنی خود را از دست داده باشد و در نتیجه توانائی رد سلول‌های آلوژن موجود در پیوند را نداشته باشد. در بیشتر موارد، واکنش بر علیه آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی میزبان به‌وجود می‌آید زیرا تا زمانی که دهنده و گیرنده از نظر آلل‌های MHC با همدیگر تفاوت داشته باشند، معمولاً پیوند مغز استخوان انجام نمی‌گیرد. GVHD ممکن است بعد از پیوند اندام‌های توپری که حاوی تعداد زیادی از سلول‌های T هستند، نظیر رودهٔ کوچک، ریه یا کبد نیز دیده شود.

GVHD عامل محدودکنندهٔ اصلی در موفقیت پیوند مغز استخوان است. به منظور پیشگیری از به وجود آمدن GVHD، بلافاصله بعد از پیوند HSC، داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی شامل مهارکننده‌های کلسی‌نورین مانند سیکلوسپورین و تاکرولیموس، آنتی‌متابولیت‌ها مانند متوتروکسات، و سیرولیموس مهارکننده mTOR به گیرنده داده می‌شود. علی‌رغم این استراتژی‌های پیشگیری کننده قوی، GVHD دلیل اصلی مرگ و میر در میان دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان محسوب می‌شود. GVHD را می‌توان براساس الگوهای بافت‌شناسی به دو شکل حاد و مزمن طبقه‌بندی کرد.

GVHD حاد با مرگ سلول‌های اپی‌تلیال پوست (شکل ۱۷-۱۵A,B)، کبد (بیشتر اپی‌تلیوم صفراوی) و مجرای معدی



شکل ۱۵-۱۷. هیستوپاتولوژی بیماری واکنش پیوند علیه میزبان در پوست. GVHD حاد. فوتومیکروگراف با قدرت پایین (A) و قدرت بالا (B) از بیوپسی پوست بیمار مبتلا به GVHD نشان داده شده‌اند. یک ارتشاح پراکندهٔ لنفوسیتی در محل اتصال درم- اپیدرم مشاهده می‌شود و آسیب به لایه اپی‌تلیال با فضاهایی در محل اتصال درم به اپی‌درم (تشکیل واکوئل)، سلول‌هایی با رنگ‌آمیزی غیرطبیعی کراتین (دیس‌کراتوزیس)، کراتینوسیت‌های آپوپتوتیک (فلش‌ها) و برهم‌خوردن سازماندهی بلوغ کراتینوسیت‌ها از لایه بازال به سطح مشخص می‌شود. GVHD مزمن. (C) GVHD مزمن ارتشاح پراکنده لنفوسیتی در محل اتصال درم- اپیدرم را نشان می‌دهد که گاهی باعث آسیب به کراتینوسیت‌ها می‌گردد. اپی‌درم نازک شده که نشان‌دهندهٔ آتروفی است. لایه زیرین درم به دلیل وجود دسته‌های کلاژن ضخیم شده که نشانگر اسکلروزیس می‌باشد.

روده‌ای مشخص می‌شود. از نظر بالینی، GVHD حاد با راش، یرقان، اسهال و خونریزی معدی روده‌ای مشخص می‌گردد. اگر مرگ سلول‌های اپی‌تلیال وسیع باشد، پوست یا لایهٔ پوششی روده ممکن است به راحتی کنده شوند. در این حالت، GVHD حاد می‌تواند کشنده باشد.

GVHD مزمن با فیبروز و آتروفی یک یا چندین عضو مشابه مشخص می‌شود، بدون این که نشانه‌ای از مرگ سلولی حاد وجود داشته باشد (شکل ۱۵C-۱۷). GVHD مزمن ممکن است ریه‌ها را نیز گرفتار کند و سبب انسداد راه‌های هوائی کوچک شود که برونشیولیت انسدادی خوانده می‌شود، مشابه آنچه که در رد مزمن آلوگرافت‌های ریه دیده می‌شود. اگر GVHD مزمن، شدید باشد می‌تواند منجر به از دست‌رفتن کامل عملکرد عضو مبتلا گردد.

در مدل‌های حیوانی، GVHD حاد به وسیلهٔ سلول‌های T بالغ منتقل شده با HSCs آغاز می‌گردد و حذف سلول‌های T بالغ دهنده از بافت پیوندی می‌تواند از بروز GVHD جلوگیری کند. در پیوند بالینی HSC تلاش برای حذف سلول‌های T تلقیح شده، نه تنها میزان بروز GVHD را کاهش داده است بلکه سبب کاهش اثر پیوند علیه لوکمی نیز شده است؛ که در درمان لوکمی در این نوع پیوند اهمیت حیاتی دارد. در آماده‌سازی HSC عاری از سلول T، لانه گزینی به سختی صورت می‌گیرد، شاید سلول‌های T بالغ از طریق تولید فاکتورهای محرک کلنی تا حدود زیادی به تکثیر مجدد سلول‌های بنیادی کمک می‌کنند.

اگرچه GVHD با شناسایی آلوآنتی‌ژن‌های میزبان توسط سلول‌های T آغاز می‌شود، ولی سلول‌های مجری که سبب آسیب سلول‌های اپی‌تلیال می‌شوند، هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. از نظر بافت‌شناسی، سلول‌های NK اغلب به سلول‌های اپی‌تلیال در حال مرگ می‌چسبند که نشان می‌دهد سلول‌های NK، سلول‌های مجری مهمی در GVHD حاد هستند. به نظر می‌رسد CTL های $CD8^+$ و سایتوکاین‌ها در آسیب بافتی در GVHD حاد دخالت دارند.

ارتباط GVHD مزمن با GVHD حاد شناخته نشده است ولی نتایجی مشابه در ارتباط با رد آلوگرافت مزمن و رد آلوگرافت حاد مطرح می‌باشد. برای نمونه، فیبروز در GVHD مزمن ممکن است نشانهٔ ترمیم آسیب حاصل از نابودی حاد سلول‌های اپی‌تلیال باشد. با وجود این، GVHD مزمن می‌تواند بدون وجود علائمی از GVHD حاد قبلی به وجود آید. توضیح دیگر آن است که GVHD مزمن نشان‌دهندهٔ پاسخ به ایسکمی ایجادشده در اثر آسیب رگ‌ها می‌باشد.

معمولاً GVHD حاد و مزمن هر دو با سرکوب ایمنی شدید مانند دوزهای بالای کورتیکواستروئید درمان می‌شوند. اما بسیاری از بیماران پاسخ مطلوبی نمی‌دهند. علت شکست‌های درمانی ممکن است به این دلیل باشد که روش‌های درمانی فقط تعدادی از مکانیسم‌های اجرایی را که در GVHD دارای نقش می‌باشند مورد هدف قرار می‌دهند و برخی درمان‌ها ممکن است باعث تخلیه سلول‌های T تنظیمی شوند که برای پیشگیری از GVHD مهم هستند. ایبروتینیب، داروی مهارکنندهٔ BTK (تیروزین کیناز بروتون) که قبلاً برای درمان بدخیمی‌های سلول B تأیید شده است، در کارآزمایی‌های بالینی اثرات مؤثری در درمان GVHD مزمن نیز از خود نشان داده است و به همین دلیل توسط سازمان غذا و داروی آمریکا مورد تأیید قرار گرفته است. درمان‌های دیگر نظیر انتقال سلول T تنظیمی نیز در حال گسترش می‌باشند.

کمبود ایمنی به دنبال پیوند سلول‌های بنیادی خونساز

پیوند HSC اغلب با کمبود ایمنی همراه می‌باشد. عوامل متعددی سبب ایجاد اختلال در پاسخ‌های ایمنی در گیرندگان پیوند می‌شوند. گیرندگان پیوند ممکن است قادر به بازسازی گنجینهٔ کامل و جدیدی از لنفوسیت‌ها نباشند. پرتودرمانی و شیمی‌درمانی جهت آماده‌سازی گیرندگان پیوند به کار می‌رود و می‌تواند سبب تخلیه سلول‌های خاطره‌ای و پلاسماسل‌های با عمر طولانی در بیمار شود و به این ترتیب زمان زیادی طول می‌کشد تا این جمعیت‌ها بازسازی گردند.

نتیجه کمبود ایمنی آن است که گیرندگان پیوند HSC بسیار مستعد ابتلاء به عفونت‌های ویروسی به ویژه فعال‌شدن مجدد عفونت سایتومگالوویروس و نیز بسیاری از عفونت‌های باکتریایی و قارچی هستند. همچنین آنها مستعد ابتلاء به لنفوم‌های سلول B می‌باشند که توسط ویروس اپشتین ـ بار ایجاد می‌شوند. کمبودهای ایمنی در گیرندگان پیوند HSC می‌تواند شدیدتر از بیمارانی باشد که سیستم ایمنی آنها به طور معمول سرکوب شده است. بنابراین، گیرندگان پیوند معمولاً آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکتیک و داروهای پیشگیری

کننده ضد ویروسی به منظور جلوگیری از عفونت سایتومگالوویروس و پروفیلاکسی ضد قارچی برای جلوگیری از عفونت آسپرژیلوس دریافت می‌کنند. هم‌چنین گیرندگان به منظور احیای ایمنی محافظتی که در پی تخلیهٔ مغز استخوان پیش از پیوند HSC از بین می‌رود، در برابر عفونت‌های شایع ایمونیزه می‌شوند.

توجه زیادی به استفاده از سلول‌های بنیادی چند توانه برای ترمیم بافت‌هایی که ظرفیت ترمیم طبیعی اندکی دارند مانند عضله قلب، مغز و طناب نخاعی وجود دارد. یک رویکرد استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی است که سلول‌های بنیادی چند توانه مشتق از مرحلهٔ بلاستوسیست جنین انسان هستند. گرچه تاکنون سلول‌های بنیادی جنینی در بالین مورد استفاده وسیع قرار نگرفته‌اند، این احتمال وجود دارد که یک مانع بزرگ در پیوند موفق، آلوآنتی‌ژنیسیته و ردشدن آنها توسط سیستم ایمنی میزبان باشد. یک راه‌حل احتمالی برای این منظور می‌تواند استفاده از سلول‌های بنیادی چند توانه القاء شده (induced pluripotent stem cells) (iPS) باشد که می‌تواند از بافت‌های سوماتیک فرد بالغ با استفاده از القای ژن‌های خاص ایجاد شود. مزیت ایمونولوژیک رویکرد سلول iPS آن است که این سلول‌ها می‌توانند از سلول‌های سوماتیک جدا شده از بیمار تولید شوند و بنابراین رد نخواهند شد. با این حال، تجربه نشان داده است که سلول‌های iPS نمی‌توانند به خوبی در بدن، جمعیت سلولی بالغ و پایداری ایجاد نمایند لذا پتانسیل آنها برای جایگزین کردن سلول احتمالاً دارای محدودیت می‌باشد. راه حل دیگری که در حال حاضر در حال بررسی است حذف ژن‌های MHC از سلول‌های بنیادی جنینی آلوژن (allogenic embryonic stem cells) با تکنولوژی ویرایش ژنوم CRISPR-Cas9 می‌باشد.

خلاصه

- آلوگرافت‌ها، بافت‌ها یا اندام‌هایی هستند که از یک فرد به یک گیرنده غیرهمسان از نظر ژنتیک، پیوند می‌گردند. آلوگرافت‌ها باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی اختصاصی، تحت عنوان رد پیوند شده و می‌توانند باعث تخریب پیوند گردند. اهداف مولکولی اصلی در رد پیوند، انواع مولکول‌های MHC کلاس I و کلاس II آلوژن هستند.
- مولکول‌های MHC آلوژنیک دست نخورده یا بر روی APCهای دهنده به سلول‌های T گیرنده ارائه می‌شوند (عرضه مستقیم) یا آلوآنتی‌ژن‌ها توسط APCهای میزبان که وارد پیوند می‌شوند یا در گره‌های لنفی درناژکننده مستقر هستند، به داخل فرو برده می‌شوند و به صورت پپتیدهای همراه با مولکول‌های MHC خودی پردازش و به سلول‌های T ارائه می‌گردند (مسیر غیرمستقیم).
- فراوانی سلول‌های T که قادر به شناسایی مولکول‌های MHC آلوژنیک هستند، در مقایسه با سلول‌های T که هر نوع پپتید میکروبی متصل شده به MHC خودی را تشخیص می‌دهند، بسیار زیاد است، این موضوع نشان دهنده آن است که پاسخ به آلوآنتی‌ژن‌ها بسیار قوی‌تر از پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه معمولی است.
- رد پیوند توسط سلول‌های T شامل لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک که سلول‌های پیوندی را می‌کشند و سلول‌های T یاریگر که موجب التهاب وابسته به سایتوکاین و مشابه واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری می‌شوند و نیز، به کمک آنتی‌بادی صورت می‌پذیرد.
- مکانیسم‌های اجرایی متعددی باعث رد پیوند اعضای توپر می‌شوند. آنتی‌بادی‌های از پیش‌ساخته شده اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های گروه خونی، MHC یا سایر آنتی‌ژن‌ها سبب رد فوق حاد می‌شوند که با ترومبوز رگ‌های خونی پیوند مشخص می‌گردد. سلول‌های T آلوراکتیو و آنتی‌بادی‌های تولیدشده در پاسخ به پیوند باعث آسیب به دیوارهٔ رگ‌های خونی پیوند و نکروز سلول‌های پارانشیمی به نام رد حاد می‌شوند. رد مزمن با فیبروز و تنگی شریانی (واسکولوپاتی گرافت) مشخص می‌شود که ممکن است به دلیل واکنش‌های التهابی وابسته به سایتوکاین‌های سلول T باشد.
- رد پیوند ممکن است از راه کاهش‌دادن ایمنی‌زایی پیوند (با محدودکردن تفاوت‌های آللی MHC) قابل پیشگیری و با استفاده از داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی قابل درمان باشد. بیشتر روش‌های سرکوب ایمنی، پاسخ‌های

سلول T را مورد هدف قرار می‌دهند و شامل استفاده از داروهای سایتوتوکسیک، عوامل سرکوبگر ایمنی اختصاصی یا آنتی‌بادی‌های ضد سلول T می‌باشند. بیشتر عوامل سرکوبگر ایمنی که به صورت وسیع مورد استفاده قرار می‌گیرند، کلسی‌نورین، mTOR (هدف مکانیسم راپامایسین) و سنتز DNA لنفوسیت را مورد هدف قرار می‌دهند. سرکوب ایمنی اغلب با داروهای ضد التهابی نظیر کورتیکوستروئیدها همراه است که از تولید سایتوکاین توسط ماکروفاژها و سلول‌های دیگر جلوگیری می‌کنند. بیمارانی که پیوند اعضای توپر را دریافت می‌کنند، ممکن است به علت درمان، دچار کمبود ایمنی شوند و به عفونت‌های ویروسی و تومورهای بدخیم مستعد گردند.

- پیوند زنوژن اعضای توپر از خوک به انسان به علت حضور آنتی‌بادی‌های طبیعی بر علیه آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی سطح سلول‌های گونه‌های ناسازگار محدود شده است. این آنتی‌بادی‌ها سبب رد فوق حاد می‌شوند. سایر مکانیسم‌های نارسایی زنوگرافت شامل رد عروقی حاد با واسطهٔ آنتی‌بادی‌ها، پاسخ ایمنی با واسطه سلول‌های T در برابر مولکول‌های MHC زنوژن و اثرات پروترومبوتیک اندوتلیوم زنوژن بر پلاکت‌های انسانی و پروتئین‌های انعقادی می‌باشد.
- آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO ساختارهای کربوهیدراتی پلی‌مورف روی سلول‌های خونی و اندوتلیوم هستند که انتقال خون و پیوند برخی اندام‌های توپر بین افراد را محدود می‌سازند. آنتی‌بادی‌های طبیعی IgM علیه آنتی‌ژن‌های A و B از قبل در افرادی که به ترتیب آنتی‌ژن‌های A یا B را روی سلول‌هایشان بارز نمی‌کنند وجود دارند و این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند باعث واکنش‌های انتقال خون و رد فوق حاد آلوگرافت شوند.
- آنتی‌ژن‌های رزوس (Rh) پروتئین‌هایی بر سطح گلبول‌های قرمز خون هستند که باعث تحریک پاسخ آنتی‌بادی IgG در زنان باردار Rh منفی می‌شوند که حامل جنین Rh مثبت می‌باشند که این آنتی‌بادی‌های ضد Rh باعث بیماری همولیتیک در جنین‌های Rh مثبت، در بارداری‌های بعدی می‌شود.
- پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSC) به منظور درمان لوکمی و نقایص ژنتیکی محدود به سلول‌های خونساز انجام می‌شود. پیوند HSC مستعد رد شدن می‌باشد و لازم است که سیستم ایمنی گیرندگان، پیش از عمل پیوند شدیداً سرکوب گردد. علاوه بر این، لنفوسیت‌های T و سلول‌های NK موجود در HSC پیوندی ممکن است بر علیه آلوآنتی‌ژن‌های میزبان پاسخ دهند و بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) را به وجود آورند. GVHD حاد با مرگ سلول‌های اپی‌تلیال پوست، روده و کبد مشخص می‌شود و ممکن است کشنده باشد. GVHD مزمن با فیبروز و آتروفی یک یا چندین عضو از این اعضای ذکرشده و نیز ریه‌ها مشخص می‌شود و ممکن است کشنده باشد. گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز همچنین اغلب کمبود ایمنی شدید دارند که آنها را مستعد عفونت می‌کند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Recognition and Rejection of Allogeneic Transplants

Brzostek J, Gascoigne NRJ. Thymic origins of T cell receptor alloreactivity. *Transplantation*. 2017;101:1535–1541.

Ford ML. T cell cosignaling molecules in transplantation. *Immunity*. 2016;44:1020–1033.

Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med*. 2018;379:1150–1160.

Merola J, Jane-Wit DD, Pober JS. Recent advances in allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22:1–7.

Thurman JM, Panzer SE, Le Quintrec M. The role of complement in antibody mediated transplant rejection. *Mol Immunol*. 2019;112:240–246.

Todd JL, Palmer SM. Danger signals in regulating the immune response to solid organ transplantation. *J Clin Invest*. 2017;127:2464–2472.

Clinical Transplantation

Chabannon C, Kuball J, Bondanza A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: a platform for cellular therapies. *Sci Translational Med*. 2018;10:eaap9630.

Dierickx D, Habermann TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med*. 2018;378:549–562.

McDonald-Hyman C, Turka LA, Blazar BR. Advances and challenges in immunotherapy for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Translational Med*. 2015;7:280rv2.

*Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins.

JAMA. 1956;160:277–282. *(The report of the first successful solid organ transplant, which involved donor and recipient who were identical twins. Murray received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1990/thomas/lecture/.)

*Thomas ED, Lochte Jr HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257:491–496. *(The report of the first successful bone marrow transplant to treat leukemeia, which involved a donor and recipient who were identical twins. Thomas received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1990/murray/lecture/.)

Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:2167–2179.

Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med*. 2017;377:2565–2579.

Zwang NA, Turka LA. Transplantation immunology in 2013: new approaches to diagnosis of rejection. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:72–74.

Immunosuppression and Tolerance Induction to Allografts

Alessandrini A, Turka LA. Foxp3-positive regulatory T cells and kidney allograft tolerance. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:667–674.

Leventhal JR, Mathew JM. Outstanding questions in transplantation: tolerance. *Am J Transplant*. 2020;20:348–354.

McDonald-Hyman C, Turka LA, Blazar BR. Advances and challenges in immunotherapy for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Translational Med*. 2015;7:280rv2.

Schroder PM, Fitch ZW, Schmitz R, et al. The past, present, and future of costimulation blockade in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24:391–401.

Waldner M, Fantus D, Solari M, Thomson AW. New perspectives on mTOR inhibitors (rapamycin, rapalogs and torkinibs) in transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:1158–1170.

Yeung MY, Grimmig T, Sayegh MH. Costimulation blockade in transplantation. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1189:267–312.

Xenotransplantation

Rosales IA, Colvin RB. The pathology of solid organ xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24:535–542.

Sykes M, Sachs DH. Transplanting organs from pigs to humans. *Sci Immunol*. 2019;4:eaau6298.

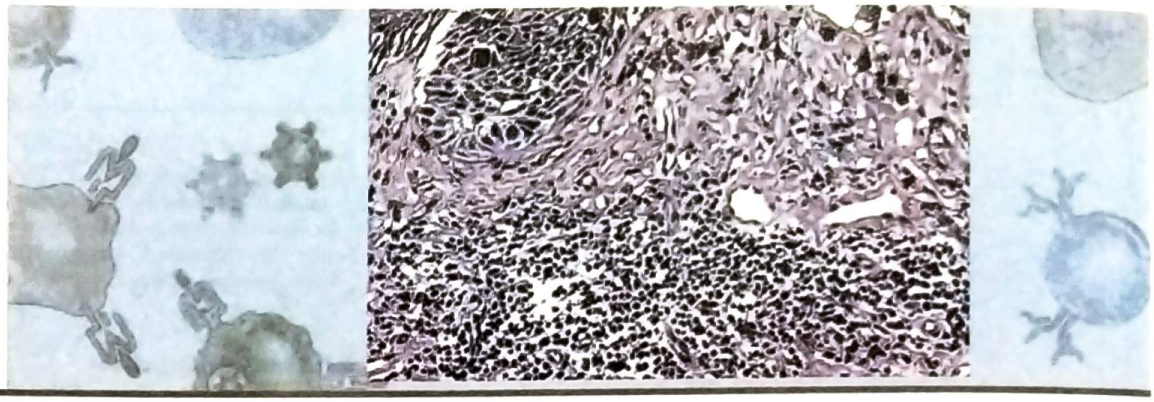
Blood Group Antigens

Carter JH, Flegel WA. Red cell transfusions in the genomics era. *Semin Hematol*. 2019;56:236–240.

*Landsteiner K. Ueber Agglutinationsersche inungen normalen menschlichen blutes. [Agglutination phenomena of normal human blood. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1901;46:1132–1134. (*This paper describes results of serum–red blood cell agglutination studies that demonstrated for the first time the existence of different blood groups. Landsteiner went on to further characterize the ABO and Rh blood groups. These studies led to the first successful blood transfusions, and he was awarded the Nobel Prize in Medicine in 1930 for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1930/landsteiner/lecture/.)

Lee-Sundlov MM, Stowell SR, Hoffmeister KM. Multifaceted role of glycosylation in transfusion medicine, platelets, and red blood cells. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1535–1547.

Westhoff CM. Blood group genotyping. *Blood*. 2019;133:1814–1820.

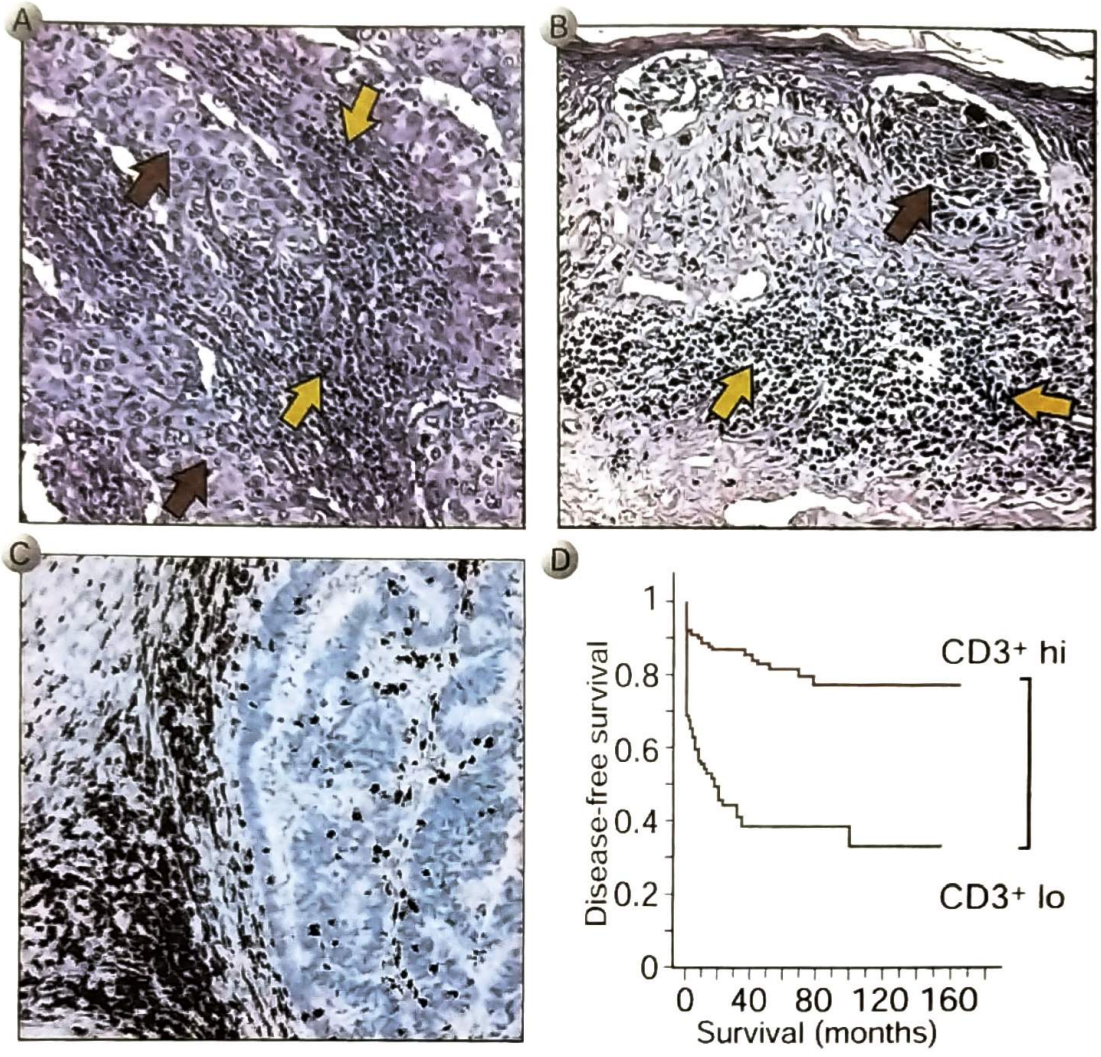


فصل ۱۸

ایمنی در برابر تومورها

مروری بر ایمنی در برابر تومور ۶۱۱
آنتی‌ژن‌های توموری ۶۱۲
نئوآنتی‌ژن‌ها: آنتی‌ژن‌های کد شده توسط ژن‌های موتاسیون یافته ۶۱۳
آنتی‌ژن‌های ویروس‌های سرطان‌زا ۶۱۳
پروتئین‌های سلولی که افزایش بروز یافته‌اند ۶۱۵
سایر آنتی‌ژن‌های توموری ۶۱۷
پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها ۶۱۸
لنفوسیت‌های T ۶۱۸
آنتی‌بادی‌ها ۶۲۰
سلول‌های کشنده طبیعی ۶۲۱
ماکروفاژها ۶۲۱
نقش سیستم ایمنی ذاتی و آداپتیو در پیشبرد رشد تومور ۶۲۱
گریز تومورها از گزند پاسخ‌های ایمنی ۶۲۲
مولکول‌ها و سلول‌هایی که پاسخ‌های ایمنی به تومورها را مهار می‌کنند ۶۲۴
از دست دادن بروز آنتی‌ژن توموری ۶۲۵
ایمونوتراپی تومورها ۶۲۶
ایمونوتراپی غیرفعال با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا مولکول‌های شبه آنتی‌بادی ۶۲۷
درمان سلولی انتخابی با سلول‌های T ضد تومور ۶۳۰
بلوکه کردن نقطه کنترل ایمنی: هدف قراردادن مسیرهای مهاری سلول T ۶۳۴
واکسیناسیون با آنتی‌ژن‌های توموری ۶۳۶
رویکردهای دیگر برای تحریک ایمنی ضد تومور ... ۶۳۹
خلاصه ۶۴۰

سرطان یکی از مشکلات اصلی سلامتی در سراسر جهان است و یکی از مهمترین علل مرگ و میر و بیماری در کودکان و بزرگسالان به شمار می‌رود. میزان کشنده‌بودن تومورهای بدخیم به دلیل رشد کنترل نشده و منتشر شدن آنها درون بافت‌های طبیعی می‌باشد که موجب آسیب و اختلال عملکرد می‌گردد. فنوتیپ بدخیم سرطان‌ها بازتابی از نقص در تنظیم تکثیر سلولی، مقاومت سلول‌های توموری به مرگ آپوپتوتیک، توانایی سلول‌های توموری در تهاجم به بافت‌های میزبان و متاستاز به مناطق دوردست می‌باشد. براساس درک بهتر ما از پاسخ‌های ایمنی علیه سرطان‌ها و موفقیت درمان براساس ایمونوتراپی سرطان‌ها، امروزه توانایی سلول‌های توموری برای فرار از مکانیسم‌های دفاعی ایمنی میزبان را یکی از ویژگی‌های مشخصه سرطان‌ها می‌دانیم. نظریهٔ **مراقبت ایمنی** (immune surveillance) سرطان که به وسیلهٔ مک‌فارلن برنت (Macfarlane Burnet) و لوئیس توماس (Lewis Thomas) در دههٔ ۱۹۵۰ مطرح شد، تأکید می‌کند که وظیفهٔ فیزیولوژیک سیستم ایمنی آن است که کلون‌های سلول‌هائی را که تغییرشکل یافته‌اند، پیش از آنکه رشد نمایند و به صورت تومور درآیند، شناسایی و منهدم نماید و نیز پس از تشکیل تومورها، آنها را کشته و از بین ببرد. افزایش بروز بعضی انواع تومورها در حیوانات آزمایشگاهی و در افراد مبتلا به ضعف ایمنی، توجیه کننده وجود مراقبت ایمنی می‌باشد. امروزه مشخص شده است که پاسخ‌های ایمنی علیه بسیاری از تومورها غیرمؤثرند ولی می‌توانند به صورت درمانی تحریک شوند تا تومورها را



شکل ۱-۱۸. التهاب لنفوسیتی همراه با تومورها. انواع خاصی از تومورها بیشتر با ارتشاحات لنفوسیتی در ارتباط هستند، از جمله کارسینومای مدولاری پستان (A) و ملانومای بدخیم (B). فلش‌های قرمزرنگ سلول‌های بدخیم و فلش‌های زردرنگ ارتشاحات التهابی غنی از لنفوسیت‌ها را نشان می‌دهند. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی تومورهای جدا شده می‌تواند برای شمارش انواع مختلف سلول‌های T مرتبط با تومور نظیر ارتشاح سلول‌های $T\ CD8^+$ در کارسینومای کولون بکار رود (C). سلول‌های توموری آبی و سلول‌های $T\ CD8^+$ قهوه‌ای دیده می‌شوند. افزایش تراکم سلول‌های $T\ CD3^+$ درون تومور، که با این روش مشخص می‌شود، با بقای عاری از بیماری طولانی‌تر ارتباط دارد (D).

تخریب کنند. در این فصل؛ انواع آنتی‌ژن‌هایی را که در تومورهای بدخیم یافت می‌شوند، چگونگی شناسایی و پاسخ‌دهی سیستم ایمنی در برابر این آنتی‌ژن‌ها، چگونگی گریز تومور از سیستم ایمنی میزبان و کاربرد رویکردهای ایمونولوژیک در درمان سرطان را مورد بحث قرار می‌دهیم.

مروری بر ایمنی در برابر تومور

آنتی‌ژن‌های توموری و پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها ویژگی‌های متعددی دارند که در درک ایمنی در برابر تومور و ابداع استراتژی‌هایی جهت ایمونوتراپی سرطان نقش اساسی دارند.

آنتی‌ژن‌های توموری پاسخ‌های ایمنی آداپتیو و اختصاصی را تحریک می‌نمایند که می‌توانند جلوی رشد و انتشار تومورها را بگیرند یا آن را محدود کنند. مطالعات بالینی، بررسی‌های پاتولوژیک تومورها و تجربیات بر روی حیوانات همگی نشان می‌دهند که اگرچه سلول‌های توموری از سلول‌های میزبان مشتق می‌شوند ولی همین تومورها پاسخ‌های ایمنی را در میزبانشان تحریک می‌کنند.

بیشتر شواهد نشان می‌دهند که پاسخ‌های ایمنی مرتبط از لحاظ بالینی شامل سلول‌های T و به ویژه لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ (CTL) می‌باشند. مطالعات هیستوپاتولوژیک نشان می‌دهند که در اطراف بسیاری از تومورها، ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای شامل لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها یافت می‌شوند و می‌توان لنفوسیت‌ها و ماکروفاژهای فعال‌شده را در گرههای لنفی درناژکنندهٔ نواحی رشد تومور یافت (شکل ۱۸-۱A-C). آنالیزهای کمی این ارتشاحات در سرطان‌های کلون و برخی از انواع توموری دیگر نشان داده‌اند که تعداد بیشتر سلول‌های T، به ویژه CTLهای $CD8^+$ و سلول‌های خاطره‌ای و سلول‌های $CD4^+$ Th1، در مقایسه با تومورهای با تعداد کمتر این سلول‌ها، با پیش‌آگهی بهتری همراه است (شکل ۱۸-۱D).

اولین شواهد تجربی در مورد اینکه تومورها قادر به القای پاسخ‌های ایمنی حفاظتی هستند، حاصل مطالعات انجام‌یافته بر روی تومورهای پیوندی در دههٔ ۱۹۵۰ می‌باشند. سارکوم را می‌توان با رنگ‌کردن پوست یک موش نژاد خالص با مادهٔ سرطانزای شیمیایی متیل‌کولانترن (methylcholanthrene [MCA]) ایجاد کرد. اگر تومور القاء شده توسط MCA برداشته شود و به موش‌های همژن دیگر پیوند زده شود، تومور رشد می‌کند. برعکس، اگر سلول‌های تومور اولیه دوباره به میزبان اصلی پیوند زده شود، موش پیوند را رد می‌کند و تومور رشد نمی‌کند. همان موشی که در برابر تومور خود، ایمن شده است تومورهای القاشده توسط MCA که در سایر موش‌ها ایجاد شده و موتاسیون‌های القایی متفاوتی داشته و آنتی‌ژن‌های توموری متفاوتی را بیان می‌کنند، رد نمی‌کند. علاوه بر این، انتقال سلول‌های T از حیوان مبتلا به تومور به یک حیوان فاقد تومور می‌تواند سبب ایجاد ایمنی حفاظتی علیه تومور شود. بنابراین، پاسخ‌های ایمنی در برابر این تومورها دارای ویژگی‌های اصلی ایمنی آداپتیو که ویژگی، خاطره و نقش کلیدی لنفوسیت‌ها هستند، می‌باشند. مطالعات بعدی نشان داد که فراوانی تومورهای القا شده توسط MCA یا تومورهای خودبه‌خودی در موش‌های با نقص ایمنی ژنتیکی در مقایسه با موش‌های با سیستم ایمنی نرمال افزایش یافته است که نقش سیستم ایمنی در مراقبت ایمنی تومور را بیشتر مشخص می‌کند. افراد با نقص ایمنی، مثل بیماران مبتلا به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) یا گیرندگان پیوند که داروهای سرکوبگر ایمنی مصرف می‌کنند، در معرض خطر افزایش یافته برای تومورهای در حال گسترش می‌باشند، که برخی از آن‌ها توسط ویروس‌ها ایجاد می‌شوند (نشان‌دهندهٔ ایمنی ضد ویروسی ناقص)؛ اگرچه برخی از تومورها اتیولوژی ویروسی شناخته شده‌ای ندارند.

پاسخ‌های ایمنی اغلب نمی‌توانند جلوی رشد تومورها را بگیرند. دلایل زیادی وجود دارند مبنی بر اینکه چرا ایمنی علیه تومور قادر به ریشه‌کنی سرطان‌ها نمی‌باشد. اول، بسیاری از تومورها مکانیسم‌های تخصص یافته‌ای برای از بین بردن پاسخ‌های ایمنی میزبان ایجاد می‌کنند. ما بعداً در این فصل به این مکانیسم‌های مهاری باز می‌گردیم. دوم، سلول‌های توموری بروز آنتی‌ژن‌هایی را که ممکن است توسط سیستم ایمنی میزبان شناسایی شوند، از دست می‌دهند. حتی تومورهایی که پاسخ‌های ایمنی مؤثر ایجاد می‌کنند ممکن است در طول زمان ایمنی‌زایی‌شان کاهش یابد زیرا ساب‌کلون‌هایی که آنتی‌ژن‌های ایمنی‌زا را بارز نمی‌کنند، دارای مزیت بقای انتخابی هستند. سوم، رشد سریع و انتشار یک تومور بر توانایی سیستم ایمنی در کنترل مؤثر تومور غلبه می‌کند و برای کنترل تومور باید تمام سلول‌های بدخیم از بین بروند.

با استراتژی‌های درمانی می‌توان بر پاسخ‌های ایمنی آداپتیو غیرمؤثر بر سرطان‌ها غلبه کرد و آنها را تحریک نمود، به طوری‌که سلول‌های T ضد تومور بتوانند برای کشتن مؤثر سلول‌های توموری فعال شوند. همان طوری که بعداً این فصل بحث خواهیم کرد، روشن‌شدن این مطلب راههای جدیدی را در ایمونوتراپی تومور بر روی ما گشوده است که در آنها تقویت پاسخ میزبان در برابر تومور هدف اصلی درمان می‌باشد.

وجود ایمنی ضد تومور اختصاصی نشان می‌دهد که تومورها آنتی‌ژن‌هایی را بیان می‌کنند که توسط میزبان به عنوان بیگانه شناخته می‌شوند. ماهیت و اهمیت این آنتی‌ژن‌ها بعداً بحث می‌گردد.

آنتی‌ژن‌های توموری

پاسخ‌های ایمنی به تومورهای بدخیم انواع مختلفی از مولکول‌هایی که سلول‌های سرطانی بروز می‌دهند و

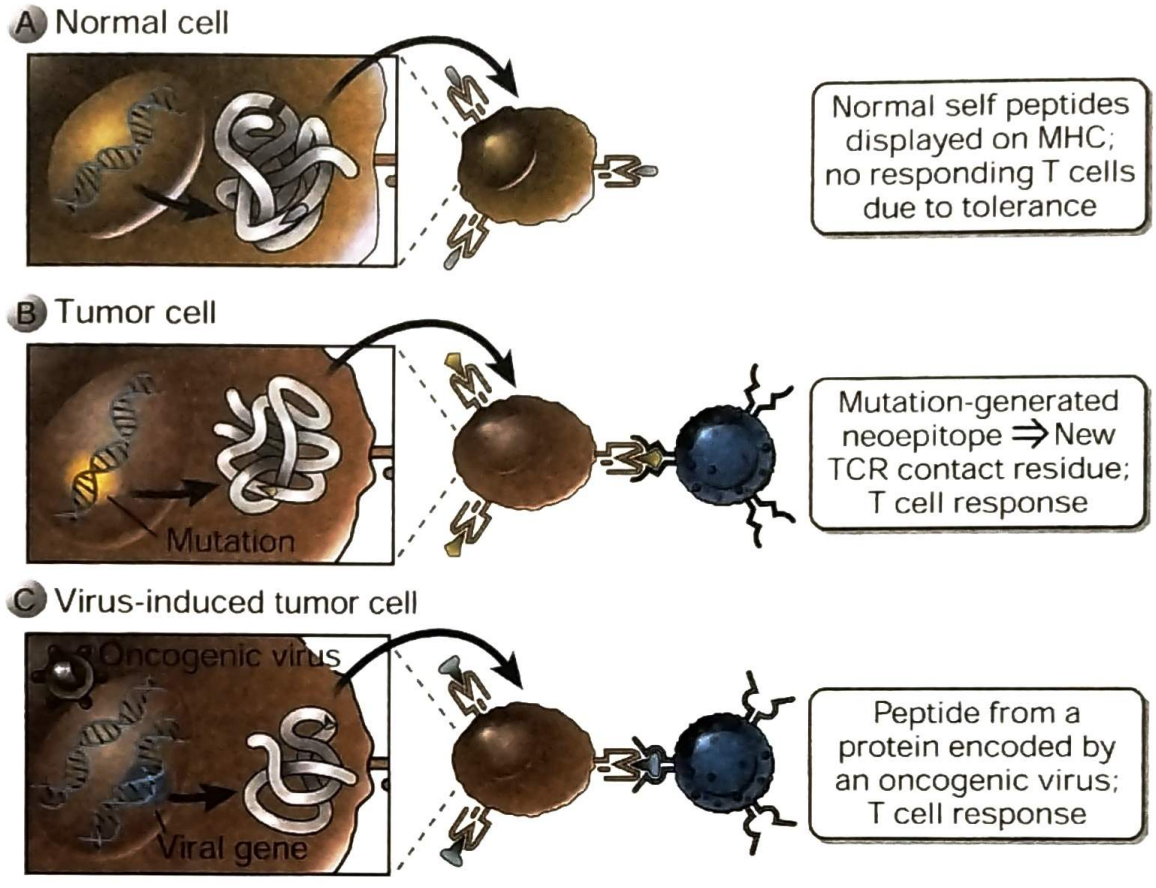
ممکن است توسط سیستم ایمنی شناسایی شوند، را هدف قرار می‌دهند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی که پاسخ‌های سلول T را تحریک می‌کنند، مهم‌ترین نوع آنتی‌ژن‌ها برای ایمنی ضد توموری محافظتی هستند. در گذشته، عبارت آنتی‌ژن توموری برای دربرگرفتن تعداد زیادی از مولکول‌های مختلف به کار برده شده است که توسط سلول‌های توموری بارز می‌شوند و از طریق اتصال آنتی‌بادی‌های ضد توموری تشخیص داده می‌شوند؛ صرف نظر از این که باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی حافظتی بشوند یا خیر. آنتی‌ژن‌های توموری که پاسخ‌های ایمنی سلول T ایجاد می‌کنند، را می‌توان به چندین گروه طبقه‌بندی کرد.

نئوآنتی‌ژن‌ها: آنتی‌ژن‌های کد شده توسط ژن‌های موتاسیون یافته

نئوآنتی‌ژن‌های توموری، پروتئین‌هایی هستند که توسط ژن‌های موتاسیون یافته تولید می‌شوند و برای سیستم ایمنی بیگانه محسوب می‌شوند؛ زیرا این آنتی‌ژن‌ها در سلول‌های طبیعی وجود ندارند و همزمان با رشد تومور به تازگی ایجاد شده‌اند. معمولاً این نئوآنتی‌ژن‌ها توسط ژن‌های حامل موتاسیون‌های تولید می‌شوند، این موتاسیون‌ها، موتاسیون‌های نقطه‌ای یا حذف‌هایی هستند که به تکامل یا فنوتیپ بدخیم تومورها ارتباطی ندارند (شکل ۲B-۱۸). وقوع موتاسیون‌های passenger نمایانگر ناپایداری ژنتیکی سلول‌های سرطانی می‌باشد. از طرف دیگر، تعداد کمتری از نئوآنتی‌ژن‌ها ممکن است توسط موتاسیون‌های driver در انکوژن‌های پیش‌برندهٔ تومور یا در ژن‌های سرکوبگر تومور تولید شوند. از آنجایی که سلول‌های T، فقط پپتیدهای متصل به مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) را شناسایی می‌کنند، بنابراین نئوآنتی‌ژن‌های توموری تنها در صورتی که پپتیدهای حامل توالی آمینواسیدی جهش یافتهٔ حاصل از آنها بتوانند به آلل‌های MHC بیمار متصل شوند، قابل شناسایی خواهند بود. توالی‌یابی اگزوم (Exome sequencing) بسیاری از سرطان‌ها، تعداد زیادی از موتاسیون‌های passenger را مشخص کرده است، و با استفاده از الگوریتم‌های کامپیوتری پیش‌بینی شده است کدام یک از این موتاسیون‌های درون توالی‌های پپتیدی احتمال دارد به آلل‌های MHC بیمار سرطانی متصل شوند. مطالعات بر روی سلول‌های T بیماران سرطانی نشان می‌دهد که آن دسته از پپتیدهای نئوآنتی‌ژن توموری که پیش‌بینی می‌شود به مولکول‌های MHC افراد بیمار متصل شوند، درواقع پاسخ‌های سلول T را در آن بیماران تحریک می‌کنند و تعداد کلون‌های مختلف سلول T اختصاصی آنتی‌ژن توموری که فعال می‌شوند متناسب با تعداد موتاسیون‌های موجود در سرطان می‌باشد. مثال این مورد، زیرگروهی از بیماران سرطانی هستند که تومورهایشان به دلیل موتاسیون در ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های ترمیم جفت باز ناجور DNA (DNA mismatch repair proteins)، بار موتاسیونی (mutational burden) بالایی دارند. این بیماران پاسخ‌های سلول T قوی علیه تومورهایشان دارند و به احتمال زیاد از درمان‌هایی که بر پایهٔ فعال‌سازی سلول T طراحی شده‌اند، و در ادامهٔ فصل بحث شده‌اند، سود خواهند برد.

آنتی‌ژن‌های ویروس‌های سرطان‌زا

فرآورده‌های ویروسهای سرطانزا (oncogenic) به عنوان آنتی‌ژن‌های توموری عمل می‌کنند و پاسخ‌های سلول T اختصاصی را برمی‌انگیزند که ممکن است سبب ریشه‌کنی تومورهای القا شده توسط ویروس شوند. ویروس‌ها سبب به وجودآمدن تومورهای مختلف در حیوانات آزمایشگاهی و انسان می‌شوند. نمونه‌هایی در انسان شامل ویروس اپشتاین - بار (Epstein-Barr virus [EBV]) که با لنفوماهای سلول B و کارسینوم نازوفارنکس ارتباط دارد و ویروس پاپیلومای انسانی (human papillomavirus [HPV]) که با کارسینوم گردن رحم (uterine cervix)، اوروفارنکس و سایر مناطق ارتباط دارد، می‌باشد. در بیشتر این تومورهای ایجادشده توسط ویروسهای DNA دار، DNA ویروسی به درون DNA میزبان ادغام می‌شود، و آنتی‌ژن‌های پروتئینی کد شده به وسیله ویروس در هسته، سیتوپلاسم یا غشای پلاسمایی سلول‌های توموری یافت می‌شوند (شکل ۲C-۱۸). این پروتئین‌های ویروسی که در داخل سلول ساخته می‌شوند، پردازش شده و به وسیله مولکول‌های MHC بر سطح سلول‌های توموری عرضه می‌شوند. برخی ویروس‌ها، مانند هپاتیت B و C، با سرطان همراه هستند ولی مستقیماً سرطان‌زا نیستند. تصور بر این است که این



شکل ۲-۱۸. نئوآنتی‌ژن‌های توموری. **A**، سلول‌های نرمال پپتیدهای خودی را بر سطح مولکول‌های MHC عرضه می‌کنند،اما به دلیل مکانیسم‌های تحمل به خود، هیچ‌گونه پاسخ سلول T ایجاد نمی‌شود. **B**، نئوآنتی‌ژن‌های توموری غالباً توسط موتاسیون‌های سوماتیکی که پپتیدهای موتاسیون یافته تولید می‌کنند، کد می‌شوند. این پپتیدها دارای واحدهای تماس جدید با پذیرندهٔ سلول T (TCR) می‌باشند و توسط سلول‌های T بیمار به عنوان بیگانه شناسایی می‌شوند. **C**، تومورهایی که توسط ویروس‌های سرطانزا ایجاد می‌شوند، پروتئین‌های ویروسی تولید می‌کنند که سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی برای سلول‌های سرطانی آلوده را تحریک می‌کنند. MHC, major histocompatibility complex

ویروس‌ها از طریق القای واکنش‌های التهابی مزمن که در آنها عوامل رشد پیش‌برندهٔ تومور و سایر سیگنال‌ها تولید می‌شوند، تومورها را پیش می‌برند. سلول‌های توموری ممکن است محتوی‌آنتی‌ژن‌های ویروسی باشند، ولی این موضوع بسیار متغیر است.

توانایی ایمنی آداپتیو در جلوگیری از رشد تومورهای ایجادشده توسط ویروسهای DNAدار، با مشاهدات متعددی ثابت شده است. برای نمونه لنفوماهای مرتبط با EBV و سرطان‌های سرویکس مرتبط با HPV در افرادی با ایمنی سرکوب‌شده نظیر گیرندگان پیوند آلوگرافت که تحت درمان‌های سرکوبگر ایمنی قرار گرفته‌اند و بیماران مبتلا به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) بیشتر دیده می‌شوند.

بخش عمده‌ای از اثر ایمنی آداپتیو اختصاصی ویروس در جلوگیری از تومورها، ممکن است به دلیل پیشگیری از عفونت و حذف سلول‌های آلوده، قبل از گسترش سرطان‌ها باشد. واکسیناسیون به منظور جلوگیری از عفونت با این ویروس‌ها، همچنین بروز سرطان‌های وابسته به ویروس را کاهش داده است. یک واکسن علیه HPV بروز سرطان سرویکس و دیگر ضایعات مرتبط با HPV را کاهش داده است. این واکسن متشکل از پروتئین‌های نوترکیب کپسید HPV به دست آمده از رایج‌ترین گونه‌های سرطان‌زای HPV است. این پروتئین‌ها ذرات شبه ویروسی به وجود می‌آورند که فاقد ژنوم ویروسی هستند. واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت B بروز سرطان کبد مرتبط با HBV را

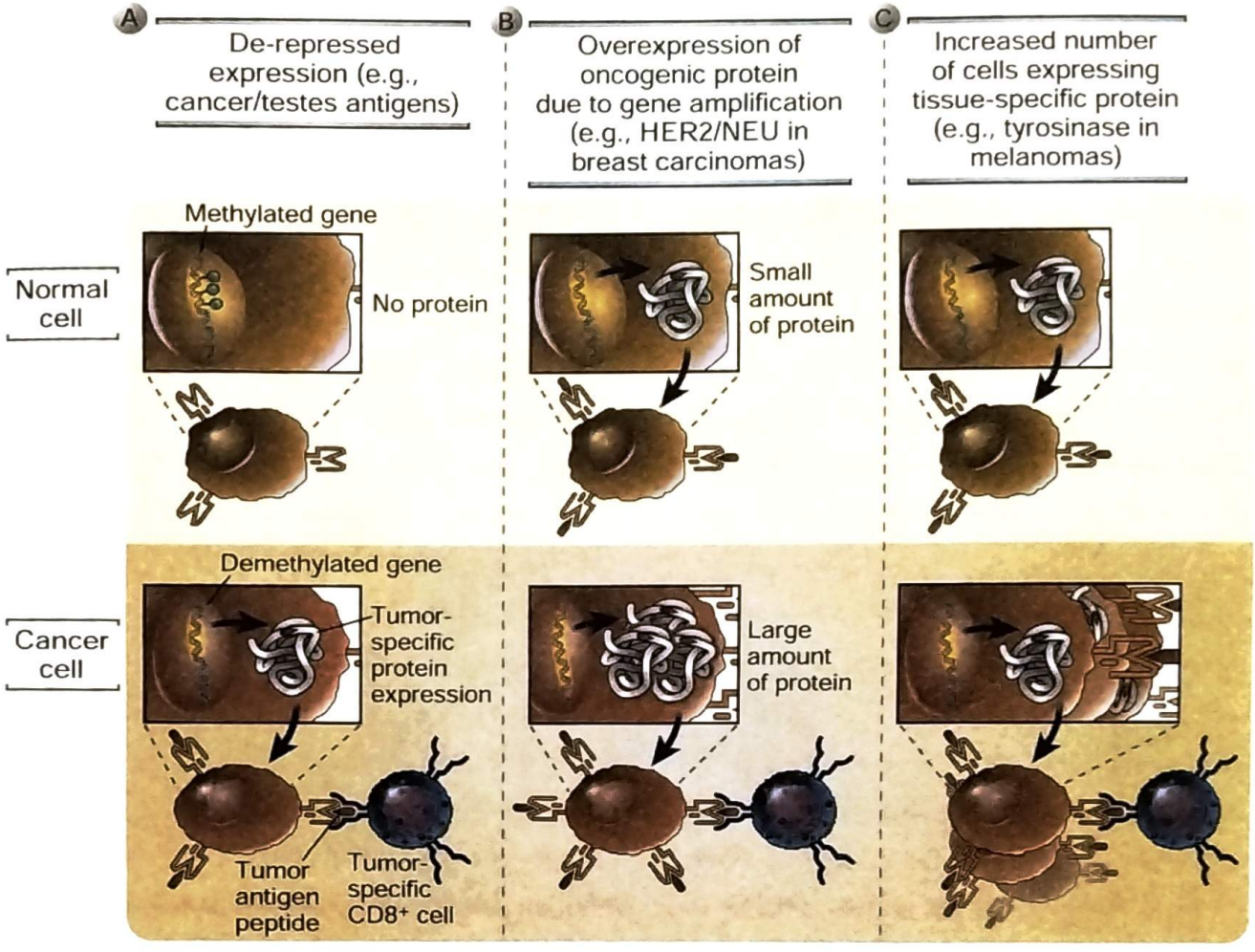
کاهش داده است.

پروتئین‌های سلولی که افزایش بروز یافته‌اند

برخی از آنتی‌ژن‌های توموری محصولات ژن‌هایی هستند که در سلول‌های طبیعی خاموش و در سلول‌های توموری دوباره فعال شده‌اند، یا پروتئین‌هایی هستند که توسط سلول‌های طبیعی ساخته می‌شوند ولی در تومورها به میزان زیاد تولید می‌شوند. این آنتی‌ژن‌ها ذاتاً برای میزبان بیگانه نیستند، ولی با این حال پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کنند. چندین توضیح احتمالی برای ایمنی‌زا بودن آنها وجود دارد. به طور طبیعی، آنتی‌ژن‌ها ممکن است برای یک زمان محدود یا در یک جایگاه خاص بروز پیدا کنند - برای مثال، تنها در طی تکامل جنینی یا فقط در بافت‌هایی که در دسترس سیستم ایمنی نیستند - بنابراین تحمل ایمونولوژیک طولانی مدت به این پروتئین‌ها وجود ندارد. بروز در یک تومور در مراحل بعدی زندگی یا در جایگاه‌هایی که در مقابل سلول‌های ایمنی محافظت نشده‌اند، ممکن است برای تحریک پاسخ‌های ایمنی کافی باشد. میزان آنتی‌ژن تولید شده در یک بیمار سرطانی، به دلیل بروز زیاد درون هر سلول توموری یا تعداد زیاد سلول‌های توموری، ممکن است به طور غیرطبیعی بالا باشد و این نیز ممکن است برای تحریک یک پاسخ ایمنی فعال کافی باشد.

انواع اصلی آنتی‌ژن‌های توموری موتاسیون نیافته‌ای که در تومورها نسبت به بافت‌های طبیعی فراوان‌تر هستند شامل آنتی‌ژن‌های سرطان- بیضه، پروتئین‌های کد شده توسط ژن‌های تقویت شده، و آنتی‌ژن‌های تمایزی بافتی می‌باشد (شکل ۳-۱۸). بیان تنها برخی از این آنتی‌ژن‌های توموری، که از لحاظ ساختمانی تغییر نکرده‌اند، به اندازه کافی از بیان آن در سلول‌های طبیعی متفاوت است که بتواند ایمنی محافظتی را در بیماران تحریک کند. به هر حال، بسیاری از این آنتی‌ژن‌های توموری اهدافی برای درمان با آنتی‌بادی و کاندیدهای بالقوه برای واکسن‌های توموری هستند.

- ***آنتی‌ژن‌های سرطان/ بیضه پروتئین‌هایی هستند که در گامت‌ها و تروفوبلاست‌ها و همچنین بسیاری از سرطان‌ها یافت می‌شوند ولی در بافت‌های سوماتیک طبیعی وجود ندارند*** (شکل ۳A-۱۸). اولین آنتی‌ژن‌های سرطان/ بیضه‌ای که شناسایی شدند آنتی‌ژن‌های همراه با ملانوما (MAGE) بودند. آنها در ملانوماها و بسیاری از انواع دیگر تومورها و نیز در بیضه طبیعی بیان می‌شوند. بعداً، چندین خانواده ژنی غیرمرتبط دیگر شناخته شدند که آنتی‌ژن‌های بیان شده توسط سلول‌های ملانومایی را کد می‌کنند که به وسیله کلون‌های CTL حاصل از بیماران مبتلا به ملانوم مورد شناسایی قرار می‌گیرند. پروتئین‌های MAGE و سایر آنتی‌ژن‌های ملانومایی در بیشتر بافت‌های طبیعی به جز بیضه و تروفوبلاست جفت، خاموش هستند ولی در انواع مختلفی از تومورهای بدخیم بروز می‌کنند. بیش از ۲۰۰ ژن سرطان/ بیضه در بیش از ۴۰ خانواده ژنی مختلف شناخته شده است. حدود نیمی از این آنتی‌ژن‌ها، توسط ژن‌های موجود روی کروموزوم X کد می‌شوند و بقیه آنها بر روی دیگر کروموزوم‌ها توزیع شده‌اند. تصور بر این است که در بیشتر سلول‌های سوماتیک، ژن‌های کدکنندهٔ این پروتئین‌ها توسط مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک همانند متیلاسیون نواحی پروموتر خاموش شده‌اند، ولی در سلول‌های سرطانی این جایگاه‌ها دمتیله هستند که به ژن‌ها اجازهٔ بیان می‌دهد.
- ***برخی پروتئین‌ها به طور غیرطبیعی به میزان زیادی در سلول‌های توموری بیان می‌شوند زیرا ژن‌های کد کنندهٔ این پروتئین‌ها تکثیر شده‌اند*** (شکل ۳B-۱۸). یک مثال از چنین پروتئینی واریانت فاکتور رشد اپی‌درمی سرطان‌زا به نام HER2/NEU می‌باشد که در برخی از سرطان‌های سینه افزایش بروز دارد. هیچ مدرکی وجود ندارد که این پروتئین پاسخ‌های ایمنی محافظتی در بیماران ایجاد کند، احتمالاً به این دلیل که این پروتئین در سلول‌های طبیعی وجود دارد و القای تولرانس می‌کند. آنتی‌بادی مونوکلونالی که HER2 را هدف قرار می‌دهد برای درمان بیمارانی که تومورهای آنها بروز بالایی از HER2 دارند، به کار می‌رود.
- ***آنتی‌ژن‌های تمایزی بر سطح سلول‌های توموری و بر سطح سلول‌هایی با همان منشأ سلول‌های توموری یافت می‌شوند ولی بر سطح سلول‌های دیگر بافت‌ها یافت نمی‌شوند*** (شکل ۳C-۱۸). دو مثال از چنین آنتی‌ژن‌های تمایزی در ملانوماها،



شکل ۳-۱۸. آنتی‌ژن‌های توموری موتاسیون نیافته. پروتئین‌هایی که موتاسیون نیافته‌اند اما با فراوانی بیشتری از سلول‌های طبیعی توسط تومورها بیان می‌شوند، ممکن است پاسخ‌های سلول T را در میزبانشان القا کنند. بسیاری از این آنتی‌ژن‌های توموری، نظیر آنتی‌ژن‌های سرطان- بیضه پروتئین‌های کد شده توسط ژن‌هایی هستند که این ژن‌ها به دلیل سرکوب اپی‌ژنتیک، به طور طبیعی در اغلب سلول‌های بالغین بیان نمی‌شوند اما در سلول‌های توموری دوباره فعال می‌شوند **(A)**. برخی آنتی‌ژن‌های توموری ممکن است به دلیل تکثیرهای ژنی افزایش بروز پیدا کنند، نظیر پروتئین HER2/NEU، که در بسیاری از کارسینوماهای پستان فراوان است **(B)**. آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت، پروتئین‌های بیان شده توسط هر دو سلول‌های سرطانی و انواع سلول طبیعی که تومورها از آن مشتق می‌شوند، می‌باشند، نظیر تیروزیناز که توسط هر دو ملانوسیت‌ها و سلول‌های ملانومایی بدخیم تولید می‌شود. به دلیل عدم تنظیم ژن یا فراوانی سلول‌های توموری، مقدار این پروتئین‌ها در تومورها زیاد می‌باشد که منجر به پاسخ‌های سلول T می‌شود **(C)**.

تیروزیناز، آنزیم دخیل در بیوسنتز ملانین، و MART-1 (Melan-A)، پروتئین مورد نیاز برای عملکرد ملانوزوم می‌باشند. هر دو نوع پاسخ‌های CTLهای $CD8^+$ و سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ اختصاصی برای پپتیدهای تیروزیناز و MART-1 در بیماران مبتلا به ملانوما یافت می‌شود، که ممکن است به دلیل تعداد زیاد سلول‌های توموری و در نتیجه میزان بروز زیاد این آنتی‌ژن‌ها باشد.

با این حال، در بسیاری از موارد آنتی‌ژن‌های تمایزی پاسخ‌های ایمنی را القا نمی‌کنند زیرا آنها آنتی‌ژن‌های خودی طبیعی هستند. حتی در این شرایط هم، آنتی‌ژن‌های تمایزی در انکولوژی مهم هستند زیرا آنها در تشخیص دقیق انواع تومور کمک می‌کنند و اهدافی برای ایمونوتراپی غیرفعال هستند. برای مثال، برخی لنفوماها و لوکمی‌ها از سلول‌های B منشأ گرفته و

مارکرهای سطحی شاخص این رده، مثل CD19 و CD20 را بیان می‌کنند. درمان هدفمند با آنتی‌بادی و سلول T علیه این پروتئین‌ها برای درمان این سرطان‌ها استفاده می‌شود.

سایر آنتی‌ژن‌های توموری

تلاش‌های زیادی از طریق تولید آنتی‌بادی‌ها علیه تومورها و استفاده از آنها به عنوان عوامل غربالگری به منظور شناسایی آنتی‌ژن‌ها در سلول‌های توموری و پلاسمای بیماران سرطانی صورت گرفته است. چندین گروه از آنتی‌ژن‌های توموری توسط این رویکرد شناسایی شده‌اند. اگرچه اکنون مشخص شده است که اغلب این آنتی‌ژن‌ها در سلول‌های طبیعی، به ویژه در شرایط التهاب و آسیب بافتی هم تولید می‌شوند. بنابراین، نقش این آنتی‌ژن‌ها در ایمنی تومور نامشخص است.

آنتی‌ژن‌های اونکوفتال

آنتی‌ژن‌های انکوفتال نامی بود که به پروتئین‌هایی که تصور می‌شد در سلول‌های سرطانی به مقدار زیاد و در بافت‌های جنینی بروز می‌کنند ولی در بافت‌های بالغ یافت نمی‌شوند، داده شد. اگرچه، بروز آنها در بالغین تنها به تومورها محدود نمی‌شود، بلکه در شرایط التهابی مختلف در بافت‌ها و گردش خون افزایش می‌یابد و حتی در مقادیر کم در بافت‌های بالغ طبیعی نیز وجود دارند. همچنین هیچ مدرکی دال بر این که آنتی‌ژن‌های انکوفتال محرک‌های ایمنی علیه تومور هستند، وجود ندارد. بنابراین، سودمندی آنها به عنوان مارکرهای تومور، اهداف آنتی‌بادی‌ها، یا کاندیدهای واکسن محدود است. دو آنتی‌ژن اونکوفتال که بیشتر مطالعه شده‌اند، آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک (carcinoemberyonic antigen [CEA]) و آلفا- فیتوپروتئین ([AFP] α-fetoprotein) می‌باشند.

CEA (CD66) یک پروتئین درون غشایی شدیداً گلیکوزیله است که به عنوان یک مولکول چسبان بین‌سلولی عمل می‌کند. افزایش بیان CEA در شرایط طبیعی محدود به سلول‌های روده، پانکراس و کبد در طی دو تریمستر اول حاملگی می‌باشد. در بسیاری از کارسینوم‌های کولون، پانکراس، معده و پستان بروز آن بالا می‌رود و همچنین سطح سرمی آن در این بیماران افزایش می‌یابد. CEA سرمی، با این حال، در جریان بیماری‌های غیرسرطانی نظیر بیماری‌های التهابی مزمن روده‌ها یا کبد نیز می‌تواند افزایش یابد، بنابراین کاربرد بالینی کمی دارد.

AFP یک گلیکوپروتئین در گردش خون است که به طور طبیعی به وسیلهٔ کیسهٔ زرده و کبد در طی دورهٔ جنینی ساخته و ترشح می‌شود. غلظت سرمی آن در جنین می‌تواند به ۲-۳mg/ml برسد ولی در بالغین غلظت سرمی پایین است. سطح سرمی AFP در بیماران مبتلا به کارسینوم هپاتوسلولار، تومورهای سلول‌های جنسی (germ cell tumor) و گاهی سرطان‌های معده و پانکراس افزایش می‌یابد. افزایش سطح سرمی AFP گاهی اوقات می‌تواند به عنوان یک شاخص برای تشخیص تومورهای کبدی پیشرفته یا تومور پیشرفته سلول‌های جنسی و یا عود این تومورها بعد از درمان بکار رود.

آنتی‌ژن‌های گلیکولیپیدی و گلیکوپروتئینی تغییریافته

بسیاری از تومورهای انسانی و تجربی مقادیر بیش از حد طبیعی و یا اشکال غیرطبیعی از گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای سطحی شامل گانگلیوزیدها، آنتی‌ژن‌های گروه خونی و موسین‌ها را بروز می‌دهند. در تومورها، بروز تنظیم نشدهٔ آنزیمهایی که زنجیره‌های جانبی کربوهیدراتی موسین‌ها را می‌سازند، می‌تواند منجر به ظهور اپی‌توپهای اختصاصی تومور، بر روی زنجیره‌های جانبی کربوهیدراتی یا بر روی پلی‌پپتید مرکزی که به طور غیرطبیعی بارز شده است، گردد. در مطالعات تشخیصی و درمانی، موسین‌های متعددی مورد توجه قرار گرفته‌اند. یکی از اینها موسینی به نام MUC-1 است که یک پروتئین درون غشایی کامل است که در حالت طبیعی تنها بر سطح رأسی (apical surface) اپی‌تلیوم مجرایی پستان بروز می‌کند، ناحیه‌ای که تقریباً از سیستم ایمنی مخفی مانده است. با وجود این، در بعضی کارسینوماها، MUC-1 به طور منتشر (غیرقطبی) بروز می‌کند و حاوی اپی‌توپهای کربوهیدراتی و پپتیدی جدید و اختصاصی تومور می‌باشد که می‌توان آنها را با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی تشخیص داد. این که با این اپی‌توپ‌ها می‌توان واکسن‌های مؤثری ایجاد نمود یا نه، به صورت یک سؤال باقی مانده است.

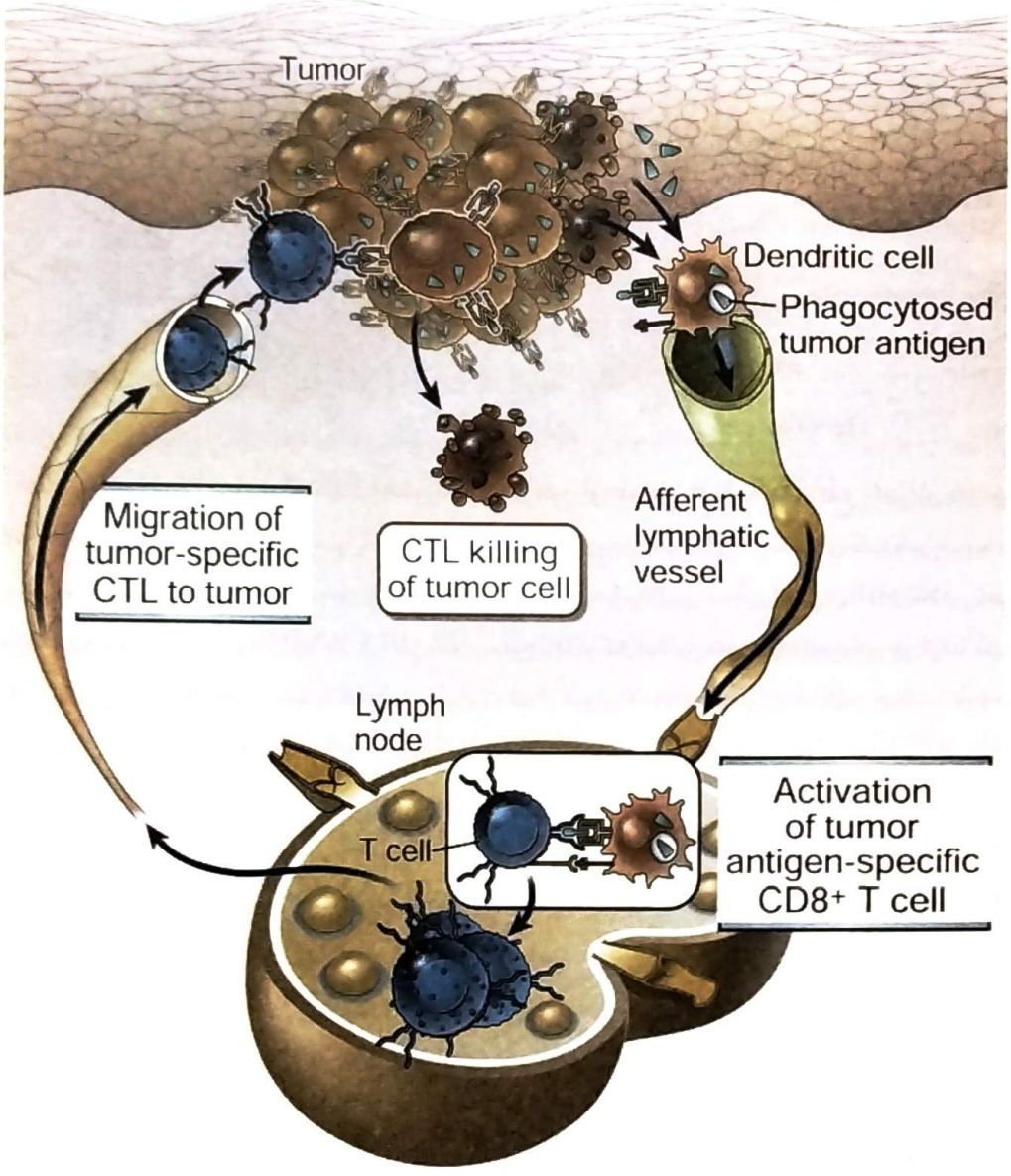
پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها

در بیماران و حیوانات آزمایشگاهی هر دو نوع پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو ردیابی شده‌اند، و در in vitro مکانیسم‌های ایمنی متنوعی قادر به کشتن سلول‌های توموری می‌باشند. چالش ایمونولوژیست‌های تومور آن است که مشخص کنند، کدام یک از مکانیسم‌ها به طور مشخص در ایجاد پاسخ‌های ایمنی حفاظتی علیه تومورها مشارکت می‌کنند و درمان‌هایی ایجاد کنند که این مکانیسم‌های اجرایی را به گونه‌ای اختصاصی برای تومور تقویت نمایند. پیشرفت‌های تکنیکی اخیر در مشخص کردن پاسخ‌های ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن توموری، و اطلاعات حاصل از مطالعات بر روی بیماران سرطانی درمان شده با داروهایی که سلول‌های T را تحریک می‌کنند، نشان داده است که CTLها مهم‌ترین شرکت‌کنندگان در دفاع ایمنی علیه تومور هستند. در این بخش، شواهد ایمنی ضد تومور با واسطه سلول‌های T و دیگر مکانیسم‌های اجرایی را بررسی خواهیم کرد.

لنفوسیت‌های T

مکانیسم اصلی حفاظت ایمنی در برابر تومورها، کشتن سلول‌های توموری توسط CTLهای $CD8^+$ می‌باشد (شکل ۴-۱۸). توانایی CTLها در ایجاد ایمنی مؤثر علیه تومورها در شرایط ***in vivo***، با انجام آزمایش بر روی حیوانات توسط تومورهای القاءشده با مواد سرطانزا و نیز ویروسهای DNA دار نشان داده شده است. CTLها ممکن است با شناسایی و کشتن سلول‌های بالقوه بدخیم که پپتیدهای مشتق‌شده از آنتی‌ژن‌های توموری را به همراه مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌کنند، یک نقش مراقبتی ایفاء نمایند. CTLهای اختصاصی تومور را می‌توان از حیوانات و افراد مبتلا به تومورهای استقراریافته جدا کرد و همان‌طور که پیشتر اشاره شد، شواهدی وجود دارد که پیش‌آگهی تومورهای انسانی نظیر انواع شایع از قبیل کارسینوم‌های کولون، زمانی که سلول‌های CTL بیشتری داخل تومور حضور دارد، مساعدتر است (شکل ۱۸-۱D را ببینید). علاوه بر این، سلول‌های تک‌هسته‌ای که از ارتشاح (infiltrate) التهابی در تومورهای توپر (solid) انسانی مشتق شده‌اند و لنفوسیت‌های ارتشاحی تومور (tumor-infiltrating lymphocytes [TILs]) نامیده می‌شوند و حاوی CTLهایی هستند که می‌توانند توموری را که از آن جدا شده‌اند، بکشند. نکته مهم دیگر اینکه، عدم توانایی در ردیابی CTLهای عملکردی اختصاصی تومور در برخی بیماران می‌تواند به دلیل مکانیسم‌های تنظیمی باشد که توسط تومور مورد سوءاستفاده قرار می‌گیرند تا پاسخ‌های CTL را سرکوب کنند. درمان‌های جدیدی که این مکانیسم‌های تنظیمی را متوقف می‌کنند منجر به گسترش پاسخ‌های CTL قوی در مقابل تومور می‌شوند (بعداً بحث خواهد شد).

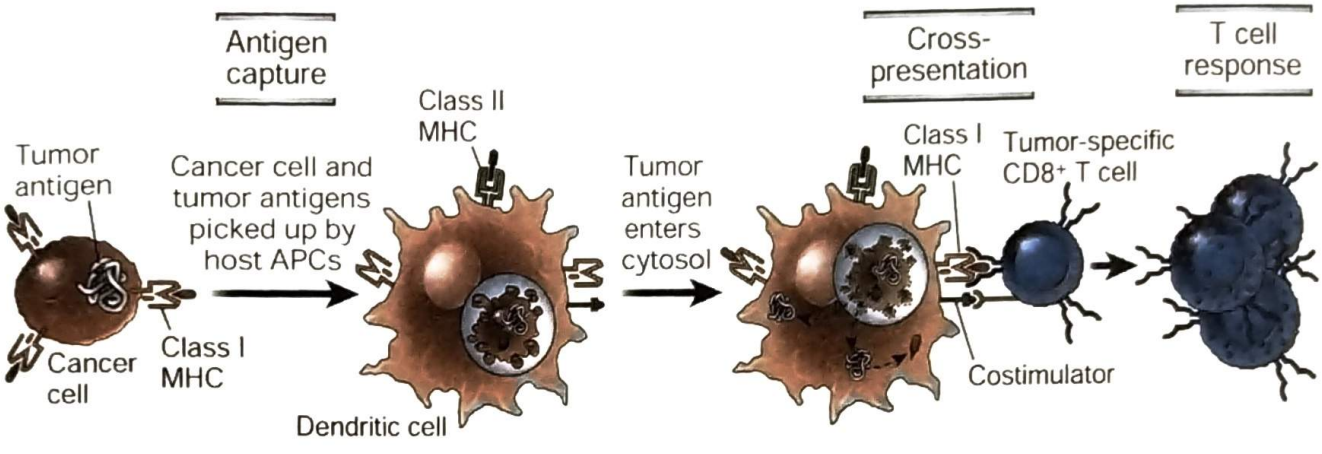
پاسخ‌های اختصاصی سلول $CD8^+$ T برای آنتی‌ژن‌های توموری، نیازمند عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌های توموری به وسیله سلول‌های دندریتیک است. اکثر سلول‌های توموری از سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن (APCs) مشتق نمی‌شوند و بنابراین در اندام‌های لنفاوی ثانویه که می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T بکر عرضه کنند، حضور ندارند. سلول‌های توموری هم مولکول‌های کمک محرک مورد نیاز برای فعال‌سازی سلول T بکر را بروز نمی‌دهند. بنابراین، به منظور آغاز پاسخ‌های ضد توموری سلول $CD8^+$ T، آنتی‌ژن‌های توموری باید توسط DCها، که از لحاظ انتقال آنتی‌ژن‌های توموری به اندام‌های لنفاوی ثانویه و از لحاظ فعال‌سازی سلول‌های T بکر بهترین APCها هستند، عرضه شوند. DCها می‌توانند سلول‌های توموری یا آنتی‌ژن‌های پروتئینی حاصل از آنها را در محل تومور ببلعند، آنتی‌ژن‌های توموری را به گره‌های لنفاوی حمل کنند و همراه با سلول‌های $CD8^+$ T بکر در یک مکان قرار گیرند (فصل ۶ را ببینید). به علاوه، DCها می‌توانند پروتئین‌های بلعیده شده را از فاگوزوم‌ها به درون سیتوزول منتقل کنند به طوری که آنها توسط پروتئازوم‌ها به پپتیدها پردازش شده و پپتیدهای حاصل همراه با مولکول‌های MHC کلاس I عرضه شوند تا مورد شناسایی سلول‌های $CD8^+$ T قرار گیرند (شکل ۵-۱۸). این فرآیند که عرضهٔ متقاطع (cross-presentation) نام دارد، یا حساس‌شدن متقاطع (cross-priming)، همان‌طوری که در فصل‌های ابتدایی و در مبحث آغاز پاسخ‌های $CD8^+$ به ویروس‌ها شرح داده شد، غالباً توسط زیرگروهی از DCها به نام cDC1، انجام می‌شود. DCها همچنین کمک محرک‌ها را بروز می‌دهند و این کمک محرک‌ها یا سلول‌های T یاریگری که همزمان فعال شده‌اند، سیگنال‌های مورد نیاز برای تمایز سلول‌های



شکل ۴-۱۸. پاسخ لنفوسیت T سایتوتوکسیک علیه تومورها. آنتی‌ژن‌های توموری توسط سلول‌های دندریتیک میزبان برداشته می‌شوند، و پاسخ‌ها در اندام‌های لنفاوی ثانویه آغاز می‌شوند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) اختصاصی تومور به درون تومور باز می‌گردند و سلول‌های توموری را می‌کشند. پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T در مقابل تومورها، مراحل آغازین مشابهی برای تولید سلول‌های T یاریگر اختصاصی تومور دارند،اما مکانیسم‌های اجرایی ضد توموری آنها متفاوت است. دیگر مکانیسم‌های ایمنی ضد تومور نشان داده نشده‌اند.

$CD8^+$ T بکر به CTLهای اختصاصی تومور را فراهم می‌کنند. زمانی که CTLهای مجری به وجود آمدند، می‌توانند سلول‌های توموری را در هر بافتی شناسایی کرده و آنها را بکشند، بدون اینکه نیازی به تحریک کمکی داشته باشند.

سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ از طریق چندین مکانیسم در پاسخ‌های ایمنی ضد تومور شرکت می‌کنند. پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T به آنتی‌ژن‌های توموری معمولاً در مدل‌های حیوانی و بیماران سرطانی یافت می‌شوند، و در تومورهای انسانی حضور سلول‌های Th1، مشابه CTLها، با پیش‌آگهی خوب همراه است. برخی مطالعات سودمندی درمانی انتقال آداپتیو سلول‌های $CD4^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن توموری به میزبان را نشان می‌دهند. اثرات ضد توموری سلول‌های Th1 ممکن است نقش شناخته شدهٔ آنها را در تقویت پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T (فصل ۱۱ را ببینید) و فعال‌سازی ماکروفاژها، از طریق ترشح اینترفرون- γ



شکل ۵-۱۸. فعال‌سازی سلول‌های $T\ CD8^+$ اختصاصی تومور از طریق عرضهٔ متقاطع. آنتی‌ژن‌های توموری پروتئینی یا سلول‌های سرطانی که آنتی‌ژن تولید می‌کنند، توسط سلول‌های دندریتیک (DCs) به درون وزیکول‌های اندوسیتوزی بلعیده می‌شوند. سپس آنتی‌ژن‌ها به درون سیتوزول منتقل می‌شوند، در آنجا آنها وارد مسیر پردازش و عرضهٔ آنتی‌ژن مجموعهٔ سازگاری نسجی اصلی (MHC) کلاس I می‌شوند که منجر به عرضهٔ پپتیدهای توموری به صورت متصل به MHC کلاس I بارز شده بر سطح DC در کنار مولکول‌های کمک تحریکی می‌گردد. سپس سلول‌های T $CD8^+$ بکر اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌های پپتید- MHC ممکن است فعال شوند. APCs, antigen-presenting cells, CTL, cytotoxic T lymphocyt

(IFN-γ) نشان دهد (فصل ۱۰ را ببینید). IFN-γ می‌تواند بیان MHC کلاس I تومور و حساسیت به لیز توسط CTL را افزایش دهد. اهمیت IFN-γ در ایمنی علیه تومور با مشاهده افزایش بروز تومور در موش‌هایی که این سایتوکاین، پذیرنده آن یا مولکول‌های انتقال سیگنال القا شده با IFN-γ در آنها حذف شده است، مشخص می‌گردد.

اثبات این موضوع که تعداد انواع مختلف سلول‌های T درون تومورهای برداشته شده با احتمال بیماری متاستاتیک ارتباط دارد، منجر به این ایده شده است که تعیین امتیاز ایمنی (immune score) برای سرطان‌ها می‌تواند در ارزیابی پیش‌آگهی و جهت‌دهی گزینه‌های درمانی مفید باشد. این موضوع در بعضی مراکز پزشکی در موارد سرطان‌های کولون، کاملاً مورد مطالعه قرار گرفته است، به طوری که براساس تعداد سلول‌های T خاطره $CD45RO^+$ و CTLهای $CD8^+$ در حاشیه‌های تومورهای برداشته شده، امتیازی به تومورها داده می‌شد. یک امتیاز پایین در مقایسه با وجود تومورهای با امتیاز بالا، شانس بیشتری از عود، متاستاز و مرگ در طی ۵ سال را پیش‌بینی می‌کرد، حتی در شرایطی که تومورها بدون شواهدی از متاستاز به دوردست یا به گره لنفی، در زمان برداشت با یکدیگر مقایسه می‌شوند. در برخی مطالعات، امتیاز ایمنی نسبت به ارزیابی هیستولوژیک تومورها ارزش پیش‌آگهی دهنده بیشتری داشته است. تحقیقات جاری بر توسعه استفاده از امتیازات ایمنی برای طیف وسیع‌تری از تومورها و گسترش آنالیزهای تومورهای جدا شده متمرکز شده است تا زیر گروه‌های بیشتری از سلول‌های ایمنی را توسط ایمونوهیستوشیمی و دیگر روش‌ها دربر گیرد. الگوهای بروز ژن ایمنی/ التهابی اضافی برای تومورهای منحصر به فرد، در حال مطالعه هستند و ممکن است امتیازات ایمنی را تکمیل کنند.

آنتی‌بادی‌ها

افراد مبتلا به تومور غالباً آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های توموری مختلف تولید می‌کنند، اما اهمیت این آنتی‌بادی‌ها در محافظت علیه سرطان‌ها مشخص نیست. آنتی‌بادی‌ها با فعال‌کردن کمپلمان یا سایتوتوکسیسیتهٔ سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی، که در آن ماکروفاژها یا سلول‌های NK دارای پذیرنده‌های Fc وارد عمل می‌شوند، سلول‌های توموری را از بین می‌برند. با این حال، تنها دلایل اندکی دال بر وجود پاسخ‌های ایمنی هومورال مؤثر در جلوگیری از تکامل و

گسترش تومورها وجود دارد. چندین آنتی‌بادی ضد تومور مؤثر و تأیید شده وجود دارند که برای ایجاد ایمنی غیرفعال علیه تومورها استفاده می‌شوند و بعداً شرح داده خواهند شد.

سلول‌های کشنده طبیعی

سلول‌های NK قادرند انواع متعددی از سلول‌های توموری را بکشند و ممکن است در مراقبت ایمنی در مقابل سرطان‌ها مشارکت کنند. برخی مطالعات مشخص کرده‌اند که افرادی با نقص در عملکرد یا تعداد سلول NK به علت موتاسیون‌های ژنتیکی، یا با فعالیت کمتر از نرمال سلول NK بدون نقص ژنتیکی شناخته شده، نسبت به جمعیت عمومی در معرض خطر بالاتری برای گسترش انواع خاصی از تومورهای ایجاد شده توسط ویروس هستند. مطالعات موشی نیز نشان داده‌اند که نقایص ژنتیکی در عملکرد سلول NK یا تخلیه سلول‌های NK توسط آنتی‌بادی‌ها، رشد و متاستاز تومور را افزایش می‌دهد. اگرچه این یافته‌ها مشارکت سلول‌های NK در مراقبت ایمنی را تأیید می‌کند، این سلول‌ها معمولاً جزء کوچکی از ارتشاحات التهابی موجود در بیشتر تومورهای موشی و انسانی هستند، و نقش آنها در ریشه کنی با واسطهٔ ایمنی تومورهای استقرار یافته مشخص نیست.

سلول‌های توموری زمانی که بروز مولکول‌های MHC کلاس I را کاهش یا بیان لیگاندهای متصل شونده به پذیرنده‌های فعال کنندهٔ سلول NK را افزایش می‌دهند، به کشته‌شدن توسط سلول‌های NK مستعد می‌شوند. سلول‌های NK پذیرنده‌های مهاری بیان می‌کنند که به مولکول‌های MHC کلاس I بارز شده بر سطح سلول‌های سالم متصل می‌شوند (فصل ۴ را ببینید). همان‌طوری که در قسمت‌های بعدی خواهیم دید، برخی از تومورها بروز مولکول‌های MHC کلاس I خود را کاهش می‌دهند که دلیل احتمالی آن نوعی انتخاب است که در سلول‌های بروز دهنده MHC کلاس I برای مقاومت در برابر کشته‌شدن توسط CTLها صورت می‌پذیرد. این فقدان مولکول‌های MHC کلاس I، به ویژه تومورها را به اهداف مناسبی برای سلول‌های NK تبدیل می‌کند. به علاوه، بسیاری از تومورها لیگاندهایی برای پذیرنده فعال کننده NKG2D بر سطح سلول‌های NK، نظیر MIC-A، MIC-B و ULB بیان می‌کنند و سیگنالینگ NKG_2D می‌تواند سیگنال‌های مهاری حاصل از پذیرنده‌های متصل شونده به MHC کلاس I را از بین ببرد. سلول‌های NK همچنین ممکن است در جهت کشتن سلول‌های تومورى پوشیده شده با آنتی‌بادی‌های ضد توموری، با مکانیسم سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی فعال شوند. توانایی سلول‌های NK در کشتن تومورها به وسیلهٔ سایتوکاین‌هایی نظیر اینترلوکین ۲ (IL-2)، IL-15 و IL-12 افزایش می‌یابد و اثرات ضد توموری این سایتوکاین‌ها در in vivo تا حدودی مربوط به تحریک فعالیت سلول‌های NK می‌باشد.

ماکروفاژها

ماکروفاژها سلول‌هایی دارای هر دو توانایی مهار و پیشبرد رشد و انتشار سرطان‌ها می‌باشند که این موضوع بستگی به وضعیت فعال‌شدن آن‌ها دارد. ماکروفاژهای M1 فعال شده به شکل کلاسیک که در فصل ۱۰ در مورد آنها بحث شد، می‌توانند تعداد زیادی از سلول‌های توموری را از بین ببرند. اینکه چگونه ماکروفاژها توسط تومورها فعال می‌شوند، مشخص نیست. یک مکانیسم احتمالی شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب از سلول‌های توموری در حال مرگ توسط پذیرنده‌های ایمنی ذاتی ماکروفاژ می‌باشد. همچنین ماکروفاژها در تومورها ممکن است به وسیله IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های Th1 اختصاصی تومور، CTLها و سلول‌های NK در جهت کشتن سلول‌های توموری فعال شوند. به همین دلیل است که تعداد زیاد سلول‌های Th1 در برخی تومورها با پیش‌آگهی خوب مرتبط می‌باشد. ماکروفاژهای M1 قادر هستند که سلول‌های توموری را با مکانیسم‌هایی که برای کشتن ارگانیسم‌های عفونی به کار می‌برند، از بین ببرند. این مکانیسم‌ها شامل آزادسازی آنزیم‌های لیزوزومی، نیتریک اکساید و گونه‌های فعال اکسیژن، می‌باشند. این که ماکروفاژهای M2 چگونه باعث تقویت رشد تومور می‌گردند، در بخش بعدی توضیح داده خواهد شد.

نقش سیستم ایمنی ذاتی و آداپتیو در پیشبرد رشد تومور

اگرچه درایمونولوژی تومور تأکید بیشتر بر روی نقش سیستم

ایمنی در ریشه‌کن کردن تومورها می‌باشد، اما مشخص است که سیستم ایمنی در رشد برخی از تومورهای توپر نیز دخالت می‌نماید. در واقع التهاب مزمن مدت‌ها به عنوان یک عامل خطر در پیشرفت تومورها در بسیاری از بافت‌های مختلف شناخته شده بود. به خصوص تومورهایی که تحت تأثیر بیماری‌های التهابی مزمن مثل مری بارت (Barrett's esophagus) و کولیت اولسراتیو قرار داشته‌اند. بعضی سرطان‌ها که با عفونت‌ها مرتبط هستند، نتیجه غیرمستقیم اثرات وضعیت‌های التهابی مزمن هستند که به وسیله ارگانیسم‌های عفونی ایجاد شده‌اند و سبب پیشبرد تومور می‌شوند. این موارد شامل لنفوم و کارسینوم معده ایجاد شده در عفونت مزمن *هلیکوباکتر پیلوری* و کارسینومای هپاتوسلولار در همراهی با عفونت‌های مزمن ناشی از ویروس هپاتیت B و C می‌باشند. با وجود این که مکانیسم‌هایی که التهاب مزمن از طریق آنها سبب پیشرفت رشد تومور می‌شود به خوبی شناخته نشده‌اند، ولی فرضیات زیادی در این مورد وجود دارند که با اطلاعات به دست آمده از مدل‌های جوندگان تأیید می‌شوند.

سلول‌های میلوئیدی سیستم ایمنی ذاتی از نظر پیشبرد تومور به صورت مستقیم، بیشتر از سایر سلول‌های ایمنی مسؤول هستند. آنها می‌توانند سبب تغییر شکل بدخیم سلول‌ها شوند و این کار را از راه تولید رادیکال‌های آزاد انجام می‌دهند که سبب آسیب به DNA شده و در نتیجه منجر به موتاسیون‌هایی در ژن‌های سرکوبگر تومور و انکوژن‌ها می‌گردند. بعضی اطلاعات مؤید آن است که سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی مانند ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، فاکتورهای محلولی ترشح می‌کنند که سبب پیشرفت چرخه سلولی و بقای سلول‌های توموری می‌شود. فاکتور نسخه‌برداری NF-κB (فاکتور هسته‌ای κB) که یک واسطه کلیدی پاسخ‌های ایمنی ذاتی است، احتمالاً نقش مهمی در پیشرفت سرطان همراه با التهاب دارد. ماکروفاژهای همراه تومور با فنوتیپ فعال شده آلترناتیو (M2) و همچنین سایر سلول‌ها، منابع تولید VEGF و متالوپروتئینازهای ماتریکسی می‌باشند که به ترتیب فاکتور رشد القاء کننده رگ‌زائی و آنزیم‌های تغییر دهنده بافت خارج سلولی هستند (شکل ۶-۱۸). بنابراین فعال‌شدن مزمن برخی از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی که با رگ‌زایی و تغییرشکل بافتی مشخص می‌شود، باعث پیشبرد رشد و انتشار تومور می‌گردد.

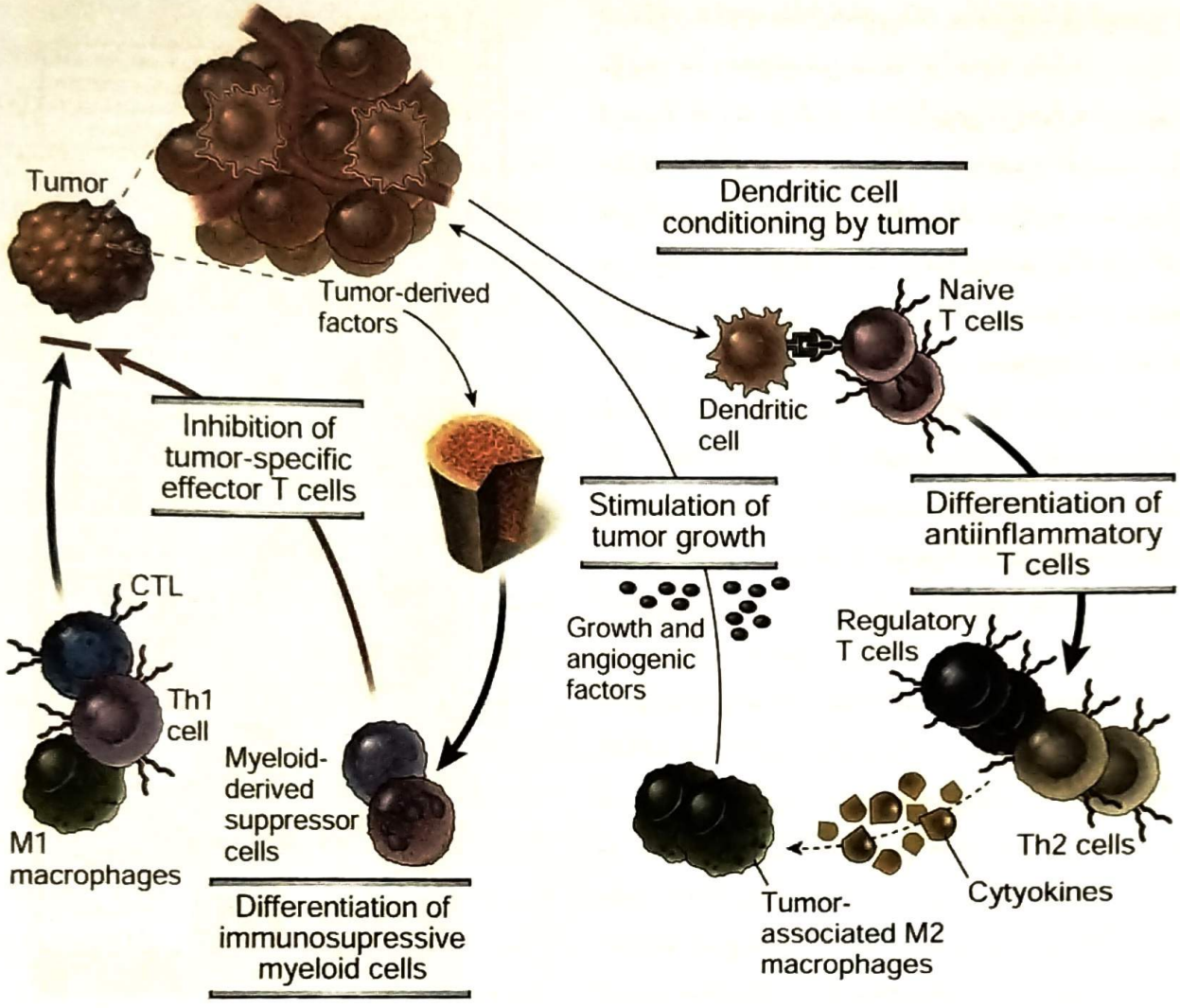
ماکروفاژهای فعال شده از مسیر فرعی و جمعیت‌های سلولی کمتر شناخته شده‌ای نظیر سلول‌های سرکوبگر با منشأ میلوئیدی (MDSCs)، نیز ممکن است به طور غیرمستقیم از طریق مهار ایمنی ضد توموری مؤثر، موجب تقویت رشد تومور شوند. نقش این سلول‌های سرکوبگر در گریز ایمنی در قسمت‌های بعدی شرح داده خواهد شد.

سیستم ایمنی آداپتیو از چندین راه می‌تواند رشد تومور را افزایش دهد. در پاسخ به تومورها، DCها ممکن است موجب تمایز سلول‌های $CD4^+$ T به سلول‌های Th2 یا سلول‌های T تنظیمی (Tregs) شوند، هر دو اینها پاسخ‌های Th1 و CTL را که تخریب کنندهٔ تومورها هستند، سرکوب می‌کنند و رشد ماکروفاژهای M2 و دیگر انواع سلولی که پیش‌برندهٔ رشد تومور هستند را افزایش می‌دهند (شکل ۶-۱۸ را ببینید). شواهد تجربی در موش پیشنهاد می‌کند که لنفوسیت‌های B ممکن است منجر به پیشرفت تومور گردند؛ ولی به دلیل اینکه سلول‌های B با پسرفت رشد تومور نیز ارتباط یافته‌اند، این موضوع مورد بحث باقی مانده است.

اثرات سیستم ایمنی که سبب پیشرفت تومور می‌شوند متناقض هستند و هم‌اکنون، موضوع تحقیقات فعال می‌باشد. یک مشکل اصلی، این است که طبیعت محرک‌های ایمنی پیش‌برندهٔ تومور، در بین تومورهای مختلف، متفاوت است، و یک نوع سلول که موجب پیشبرد بعضی تومورها می‌شود، ممکن است سایر تومورها را مهار کند. در نتیجه، تعیین کردن مهم‌ترین مکانیسم‌های پیش‌برندهٔ تومور، به طور قطعی آسان نمی‌باشد. از نظر تئوری، این اثرات التهاب مزمن، اهداف مداخله‌های دارویی هستند، زیرا طیف وسیعی از داروهای ضد التهابی مؤثر، در دسترس بوده‌اند. چالش پیش‌روی انکولوژیست‌ها، دسترسی به یک تعادل سودمند است که در آن پاسخ‌های ایمنی ضد توموری محافظت کننده، تضعیف نشوند و در عین حال واکنش‌های التهابی پیش‌برنده تومور و بالقوه خطرناک، کنترل شوند.

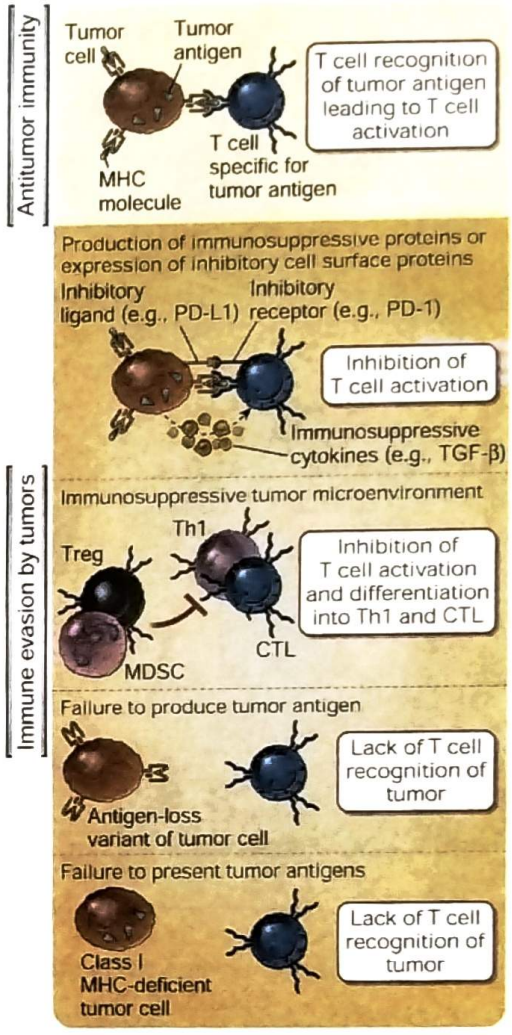
گریز تومورها از گزند پاسخ‌های ایمنی

تومورها برای رشد کردن در میزبان‌های با سیستم ایمنی سالم، باید از پاسخ‌های ایمنی میزبان فرار کنند یا نسبت به آنها مقاومت پیدا کنند. چندین مکانیسم گریز از ایمنی توسط



شکل ۶-۱۸. پیشبرد رشد تومور از طریق ریزمحیط ضد التهابی تومور. اگرچه التهاب می‌تواند موجب پیشبرد تغییر شکل بدخیمی سلول‌ها و گسترش سرطان‌ها شود، تومورهای مستقر اغلب ریزمحیطی را ایجاد می‌کنند که ایمنی ضد تومور را سرکوب و رشد سلول سرطانی را تقویت می‌کند. تومورها فنوتیپ سلول‌های دندریتیک را به نحوی تغییر می‌دهند که تمایز سلول‌های ضد التهابی Th2 و سلول‌های T تنظیمی را تقویت کند، که به نوبهٔ خود موجب پیشبرد تمایز و تجمع ماکروفاژهای M2 و سلول‌های سرکوبگر با منشأ میلوئید می‌شود. این سلول‌ها عمل سلول‌های ضد توموری Th1 و لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک را بلوکه می‌کنند و فاکتورهای رشد را برای سلول‌های توموری و رگ‌های خونی تومور فراهم می‌آورند. (پیکان‌های آبی تغییرات یا حرکات سلول‌ها را نشان می‌دهد، پیکان‌های سیاه اثرات فاکتورهای آزادشده از تومورها بر روی سلول‌های ایمنی و بالعکس را نشان می‌دهد، و پیکان قرمز نشان‌دهندهٔ مهار می‌باشد.)

تومورها فرض شده است و از طریق شواهد تجربی یا از طریق موفقیت بالینی رویکردهای درمانی که مکانیسم‌های گریز را هدف قرار می‌دهند، تأیید شده‌اند (شکل ۷-۱۸). تمرکز اصلی در ایمونولوژی تومور، شناخت این مکانیسم‌های فرار ایمنی تومورها می‌باشد و هدف این است که بتوان با انجام مداخلاتی جهت جلوگیری از فرار ایمنی تومورها، ایمنی‌زایی تومورها را افزایش داد و کارایی پاسخ میزبان را به حداکثر رساند. اغلب مکانیسم‌های گریز می‌توانند به صورت مهار فعال پاسخ‌های ایمنی ضد تومور یا از دست دادن آنتی‌ژن‌هایی که این پاسخ‌ها را ایجاد می‌کنند، طبقه‌بندی شوند.



شکل ۷-۱۸. مکانیسم‌های گریز تومور از دفاع ایمنی. با شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری و فعال‌شدن سلول‌های T، ایمنی ضد تومور گسترش می‌یابد. سلول‌های توموری با از دست‌دادن بروز آنتی‌ژن‌ها یا مولکول‌های مجموعه سازگاری نسجی اصلی (MHC) یا با تولید لیگاندهایی برای پذیرنده‌های مهاری سلول T و سایتوکاین‌های سرکوبگر ایمنی، از پاسخ ایمنی فرار می‌کنند. ریزمحیط توموری که حاوی سلول‌های میلوئیدی و لنفوسیت‌های مهارکنندهٔ ایمنی باشد، فعال‌سازی، تمایز و ارتشاح سلول‌های T مجری ضد تومور را مهار می‌کند.

CTL, cytotoxic T lymphocyte; MDSC, myeloid-derived supressor cell; PD-1, programmed cell death protein-1; PD-L1, PD ligand 1; TGF-1β, transforming growth factor-1; Treg, regulatory T cell

مولکول‌ها و سلول‌هایی که پاسخ‌های ایمنی به تومورها را مهار می‌کنند

تومورها قادرند از طریق به‌کارگیری مولکول‌های مهاری سلول T (نقاط کنترل ایمنی) که به طور طبیعی مانع خودایمنی یا تنظیم پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها می‌شوند، از پاسخ‌های ضد توموری سلول T فرار کنند.

این موضوع به طور واضحی برای دو نمونه از شناخته شده‌ترین مسیرهای مهاری در سلول‌های T شامل CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4) و PD-1 (programmed cell death protein-1) نشان داده شده است (فصل ۱۵ را ببینید). اهمیت این مولکول‌ها در فرار ایمنی تومور از طریق کارهای تجربی در موش، که نشان می‌داد بلوکه کردن این مهارکننده‌ها ایمنی ضد توموری را افزایش می‌دهد و به دنبال آن کارآزمایی‌های بالینی موفق و امروزه استفادهٔ گسترده از آنتی‌بادی‌های ضد-PD1 و ضد - CTLA4 برای درمان سرطان‌ها روشن شده است. تومورها قادرند از طریق افزایش بروز PD-1 و CTLA4 بر سطح سلول‌های T اختصاصی تومور در مقابل حمله ایمنی سلول T مقاومت کنند، این افزایش بروز احتمالاً به دلیل تحریک مزمن سلول T با آنتی‌ژن‌های توموری ماندگار ایجاد می‌شود. سلول‌های T ارتشاح یافته به تومور غالباً یک فنوتیپ ناکارآمد (فرسوده یا exhausted) دارند، این فنوتیپ اولین بار در زمینه عفونت‌های ویروسی مزمن تعریف شد (فصل ۱۱ را ببینید). سلول‌های T فرسوده از طریق عملکردهای اجرایی مختل شده و افزایش بروز CTLA4، PD1 و دیگر مولکول‌های مهاری مشخص می‌شوند. علاوه بر افزایش CTLA4 بر سطح سلول‌های T مجری اختصاصی تومور، ریزمحیط توموری ممکن است موجب پیشبرد تمایز سلول‌های T تنظیمی بیان‌کنندهٔ CTLA4 نیز گردد.

PD1 و CTLA4 باید به لیگاندهایشان متصل شوند، تا بتوانند به عنوان مهارکننده‌های سلول T عمل کنند. پروتئین‌های خانوادهٔ B7، PD-L1 (PD-ligand 1) و PD-L2، لیگاندهای PD-1 هستند (فصل ۱۵ را ببینید). بسیاری از تومورها PD-L1 را بروز می‌دهند که گاهی اوقات به دلیل تکثیر ژنی *PDL1* (PDL1 gene amplificaton) می‌باشد، و برخی تومورها PDL2 را بارز می‌کنند. همچنین IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های T ارتشاح یافته به درون

تومور، بروز PD-L1 را بر سطح سلول‌های توموری و بر سطح سلول‌های میلوئیدی موجود در ریزمحیط تومور القا می‌کند. بنابراین، بسیاری از تومورها یا سلول‌های اطراف تومورها می‌توانند PD-1 سطح سلول‌های T ارتشاح یافته را درگیر کنند و سبب توقف اجرای عملکردهای کشتن تومور توسط آنها گردند. لیگاندهای CTLA4، B7-1 و B7-2 هستند، این مولکول‌ها مولکول‌های کمک تحریکی می‌باشند که عمدتاً بر سطح سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن در اندام‌های لنفاوی ثانویه بارز می‌شوند و از طریق درگیر کردن CD28 عمل می‌کنند. CTLA4 با قدرت بیشتری نسبت به CD28 به B7 متصل می‌شود و بنابراین به عنوان یک مهارکنندهٔ رقابتی برای کمک تحریکی سلول T عمل می‌کند (فصل ۱۵ را ببینید). یک دلیل ممکن برای این که چرا تومورها CTLA4 را برای تنظیم پاسخ‌های ضد توموری به کار می‌گیرند، این است که آنتی‌ژن‌های توموری توسط APCها در غیاب ایمنی ذاتی قوی و در نتیجه میزان کم کمک‌محرک‌های B7 بر سطح APCها عرضه می‌شوند. همهٔ این میزان کم احتمالاً به طور ترجیحی توسط پذیرندهٔ CTLA4 با میل پیوندی بالا بر سطح سلول‌های T مجری و Treg درگیر می‌شوند و بنابراین برای CD28 در دسترس نیستند. علاوه بر PD-1 و CTLA-4، دیگر پذیرنده‌های مهاری که توسط سلول‌های T اختصاصی تومور بیان می‌شوند، شامل LAG-3، TIM-3 و TIGIT، نیز ممکن است در مهار پاسخ‌های ایمنی ضد توموری مشارکت کنند.

فرآورده‌های ترشحی سلول‌های توموری پاسخ‌های ایمنی ضد تومور را سرکوب می‌کنند. یک نمونه از فرآوردهٔ تومور با نقش مهاری TGF-β می‌باشد که توسط تعداد زیادی از تومورها ترشح می‌شود و تکثیر و اعمال اجرایی لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها را مهار می‌کند (فصل ۱۵ را ببینید).

Tregها ممکن است پاسخ سلول T به تومورها را سرکوب کنند. شواهد به دست آمده از مطالعات تومورهای موشی و بیماران سرطانی نشان می‌دهد که Tregها ممکن است در ارتشاحات سلولی برخی تومورها یافت شوند. تخلیه Tregها در موش‌های مبتلا به تومور، ایمنی ضد تومور را افزایش می‌دهد و باعث کاهش رشد تومور می‌شود. اگرچه، نقش و ارزش پیش‌آگهی دهندهٔ Tregهای موجود در تومورهای انسانی مشخص نیست و در بین انواع تومورها ممکن است متفاوت باشد.

سلول‌های سرکوبگر با منشأ میلوئید (Myeloid-derived suppressor cell [MDSCs]) پیش‌سازهای میلوئیدی نابالغ می‌باشند که در مغز استخوان، بافت‌های لنفاوی، خون و تومورهای حیوانات مبتلا به تومور و بیماران سرطانی تجمع می‌یابند و پاسخ‌های ایمنی ذاتی و پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول T علیه تومور را سرکوب می‌کنند. MDSCها، مجموعه‌ای هتروژن از انواع سلول‌های میلوئیدی مختلف شامل شبیه‌ترین سلول‌ها به مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها یا DCها می‌باشند. علاوه بر بیماران دارای تومور، MDSCها در بافت‌های بیماران با بیماری‌های التهابی مزمن نیز تجمع می‌یابند. گزارش شده است که MDSCها از طریق مکانیسم‌های مختلفی، پاسخ‌های ایمنی آداپتیو و ذاتی را سرکوب می‌کنند. این مکانیسم‌ها شامل ترشح سایتوکاین‌های مهارکننده ایمنی نظیر IL-10 و TGF-β، پیشبرد تمایز سلول‌های Treg و مهار تمایز CTL و Th1 می‌باشند. تولید پروستاگلاندین E2 وابسته به سیکلواکسیژناز- ۲ ممکن است تمایز MDSCها با این عملکردهای سرکوب کننده ایمنی را افزایش دهد. اگرچه حضور MDSCها در تومورها با اختلال در پاسخ‌های ایمنی ضد تومور همراه است، شکاف زیادی در دانش ما در مورد طبیعت این سلول‌ها، چگونگی ایجاد و عملکرد آنها، و این که آنها چگونه می‌توانند برای مقاصد درمانی هدف‌گیری شوند، وجود دارد. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، ماکروفاژهای M2 که توسط تومورها فعال می‌شوند نیز ممکن است ایمنی ضد تومور را مهار کنند و باعث تقویت رشد تومور شوند.

از دست دادن بروز آنتی‌ژن توموری

پاسخ‌های ایمنی در برابر سلول‌های توموری، سبب ایجاد فشارهای گزینشی می‌شوند که منجر به بقا و رشد بیش از حد سلول‌های توموری مختلفی می‌گردند که ایمونوژنیسیتی کاهش یافته‌ای دارند. تجربیاتی که در آنها تومورهای رشد یافته در موش طبیعی با تومورهای رشد یافته در موش فاقد Rag (Rag-deficient) که ایمنی آداپتیو ندارد، مقایسه شده‌اند، نشان می‌دهد که فقط تومورهایی که در یک موجود با سیستم ایمنی طبیعی ایجاد شده‌اند، در طی زمان ایمنی‌زایی‌شان کاهش می‌یابد، که با بقای انتخابی

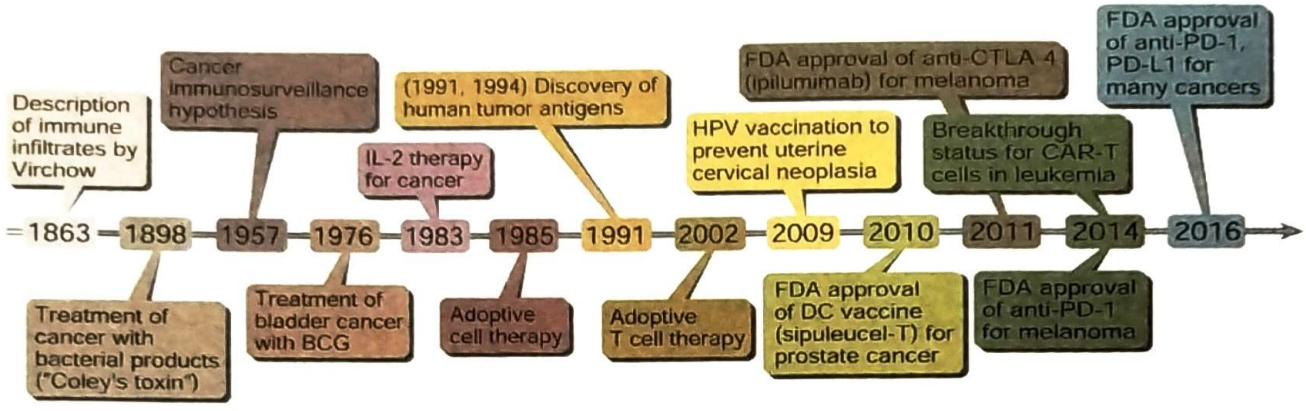
کلون‌های با ایمنی‌زایی کمتر مطابقت دارد. این پدیده ویرایش ایمنی نامیده می‌شود، به این معنی که پاسخ ایمنی تغییراتی را در تومورها انتخاب می‌کند که به آنها کمک می‌کند تا از پاسخ بگریزند. با توجه به سرعت بالای میتوز در سلول‌های توموری و ناپایداری ژنتیکی آنها، موتاسیون‌ها یا حذف‌ها در ژن‌های کد کنندهٔ آنتی‌ژن‌های توموری بسیار اتفاق می‌افتد. اگر این آنتی‌ژن‌ها برای رشد تومورها یا حفظ فنوتیپ بدخیمی آنها ضروری نباشند، سلول‌های توموری فاقد آنتی‌ژن، به طور ترجیحی در حضور سیستم ایمنی میزبان رشد خواهند کرد. مطالعات اخیر اثبات کرده‌اند که این فرآیند در بیماران سرطانی اتفاق می‌افتد. آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور که پاسخ‌های سلول T را در بیماران راه می‌اندازند، از طریق توالی‌یابی کامل اگزوم و شناسایی پپتیدهای موتاسیون یافته‌ای که به آلل‌های MHC بیماران متصل هستند، شناسایی شده‌اند. در آن بیماران، ممکن است ساب‌کلون‌های توموری که دیگر موتاسیون‌های کد کنندهٔ نئوآنتی‌ژن‌های ایمنی‌زا را حمل نمی‌کنند شناسایی شوند.

بروز MHC کلاس I غالباً بر سطح سلول‌های توموری کاهش می‌یابد، بنابراین آنها نمی‌توانند هیچ آنتی‌ژن توموری را به سلول‌های $CD8^+$ T عرضه کنند. این مکانیسم احتمالاً نوع مؤثرتری از فرار ایمنی نسبت به از دست‌دادن آنتی‌ژن‌های منحصر به فرد به واسطهٔ موتاسیون می‌باشد. تومورهای مختلف کاهش در سنتز مولکول‌های MHC کلاس I یا پروتئین‌هایی که برای بیان سطح سلولی MHC کلاس I مورد نیاز است، را نشان می‌دهند. این پروتئین‌ها شامل β_2 میکروگلبولین، یا اجزای سیستم عرضه آنتی‌ژن، مانند انتقال دهنده همراه با پردازش آنتی‌ژن- ۱ (TAP1) و TAP2، و زیرواحدهای پروتئازوم می‌باشند. از دست دادن بروز مولکول‌های MHC کلاس I یا پروتئین‌های درگیر در سرهم‌کردن MHC و عرضهٔ آنتی‌ژن، به علت موتاسیون‌ها در ژن‌های کدکنندهٔ این مولکول‌ها می‌باشد. سلول‌های توموری با چنین موتاسیون‌هایی قادرند از پاسخ‌های ایمنی با واسطهٔ CTL فرار کنند، به همین دلیل احتمالاً برتری بقای انتخابی دارند. همان‌طور که پیش از این بحث شد، تومورهایی که MHC کلاس I را از دست می‌دهند، بیشتر احتمال دارد توسط سلول‌های NK شناسایی شوند. با این حال، موتاسیون‌های اضافی که بروز لیگاندهای رسپتورهای فعال کنندهٔ سلول NK را مختل می‌کنند، ممکن است به وجود آمده و رشد ساب‌کلون‌هایی که از حمله سلول NK نیز فرار می‌کنند را ایجاد کنند.

ایمونوتراپی تومورها

انکولوژیست‌ها و ایمونولوژیست‌ها سال‌ها در مورد رویکردهای ایمونولوژیک به منظور درمان بیماران سرطانی کار کرده‌اند، اما تنها به تازگی پیشرفت‌های هیجان‌انگیز و به طور گسترده قابل اجرا که به طور موفقیت‌آمیزی در درمان بیماران استفاده شده‌اند، به وجود آمده‌اند (شکل ۸-۱۸). یک دلیل اصلی توجه به درمان‌های ایمونولوژی آن است که اکثر درمان‌های کنونی سرطان با استفاده از داروها (شیمی‌درمانی) یا تابش اشعه انجام می‌گیرند که سلول‌های در حال تقسیم را می‌کشند یا جلوی تقسیم سلولی را می‌گیرند و این روش‌های درمانی اثرات مضری بر روی سلول‌های طبیعی در حال تکثیر دارند. در نتیجه، درمان سرطان‌ها با مرگ و میر و بیماری قابل ملاحظه‌ای همراه می‌باشد. پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها از لحاظ تئوری می‌توانند برای سلول‌های تومور بسیار اختصاصی باشند و آسیبی به اکثر سلول‌های طبیعی نرسانند. بنابراین، ایمونوتراپی اختصاصی‌ترین روش درمانی تومور است که تا به حال ابداع شده است. پیشرفت‌های اخیر در شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری و روش‌های تغییر ژنتیکی سلول‌های T به طوری که آنها را برای آن آنتی‌ژن‌ها اختصاصی کند، ما را به ایمونوتراپی اختصاصی برای تومور نزدیک‌تر می‌کند. روش‌های پیشرفته‌ای که در حال حاضر به کار برده می‌شوند تا پاسخ‌های ایمنی را در جهت کنترل تومورها تحریک کنند، کاملاً اختصاصی آنتی‌ژن توموری نیستند و عوارض جانبی آسیب بافت‌های نرمال را دارند. با این وجود، این روش‌ها برای بسیاری از بیماران بسیار سودمند بوده‌اند.

دلیل عمده دوم برای کشف روش‌های ایمونولوژیک برای درمان تومورها این است که داروهای سایتوتوکسیک در ایجاد اثرات سودمند با دوام در اغلب سرطان‌هایی که به خارج از محل شروعشان پراکنده شده‌اند، ناموفق بوده‌اند. به دلیل اینکه خاطره طولانی مدت یک ویژگی اصلی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو است و ایمنی سیستمیک می‌باشد، وقتی که یک پاسخ ایمنی آداپتیو مؤثر به تومور آغاز می‌شود، ممکن



شکل ۸-۱۸. تاریخچه ایمونوتراپی سرطان. برخی از اکتشافات مهم در زمینهٔ ایمونوتراپی سرطان خلاصه شده است.

است برای مدت طولانی باقی بماند و در سراسر بدن مؤثر واقع شود. به دلیل این ویژگی پاسخ ایمنی، امید آن می‌رود که برخی رویکردهای ایمونوتراپی به درمان‌های طولانی مدت دست خواهند یافت.

در این بخش روش‌های مختلف ایمونوتراپی تومور که در حال حاضر در بالین استفاده می‌شوند و یا در حال گسترش هستند، شرح داده می‌شوند.

ایمونوتراپی غیرفعال با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا مولکول‌های شبه آنتی‌بادی

درمان غیرفعال با آنتی‌بادی شامل انتقال آنتی‌بادی‌های اختصاصی تومور به بیماران می‌باشد که یک رویکرد سریع و از لحاظ تئوری بسیار اختصاصی می‌باشد اما منجر به ایمنی طولانی مدت نمی‌شود. برخی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بیش از ۲۰ سال است که در درمان سرطان‌ها استفاده شده‌اند و امروزه تعداد بیشتری تأیید شده‌اند یا در مراحل پیشرفتهٔ توسعه هستند (جدول ۱-۱۸). به علاوه، پروتئین‌های تک پلی‌پپتیدی نوترکیب با محل‌های اتصال به آنتی‌ژن شبه‌آنتی‌بادی به نام قطعات متغیر تک‌رشته‌ای (single chain variable fragments)، که برای آنتی‌ژن‌های توموری اختصاصی هستند، برای درمان سرطان توسعه یافته‌اند.

- برخی آنتی‌بادی‌های ضد تومور به مولکول‌های سطح سلولی بر روی سلول‌های توموری متصل می‌شوند و مکانیسم‌های اجرایی میزبان را که سلول‌های توموری را می‌کشد، به کار می‌گیرند (شکل ۹A-۱۸). این مکانیسم‌ها شامل سایتوتوکسیسیتی وابسته به سلول NK، لیز به واسطه کمپلمان، و فاگوسیتوز به واسطهٔ کمپلمان یا پذیرندهٔ Fc توسط ماکروفاژها می‌باشند (فصل ۱۳ را ببینید). چندین آنتی‌بادی ضد توموری که امروزه برای درمان سرطان‌های خاصی تأیید شده‌اند، با این روش‌ها عمل می‌کنند. برای مثال، همان‌طور که پیشتر اشاره شد، anti-CD20 برای درمان لنفوماهای سلول B استفاده می‌شود و با تخلیه کردن همه سلول‌های بیان کنندهٔ CD20 شامل سلول‌های B و سلول‌های لنفومایی مشتق از سلول B، به طور عمده از طریق سایتوتوکسیسیتی سلولی وابسته به آنتی‌بادی و همچنین احتمالاً از طریق فعال‌سازی کمپلمان، عمل می‌کند.
- ایمونوتوکسین‌ها (immunotoxin)، یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کونژوگه شده، آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های توموری هستند که به یک داروی شیمی‌درمانی یا یک رادیوایزوتوپ متصل شده‌اند (شکل ۹B-۱۸). منطق استفاده از این عوامل این است که آنها به دلیل اختصاصی بودن آنتی‌بادی، موجب رسیدن غلظت موضعی بالایی از داروی سایتوتوکسیک یا ایزوتوپ به سلول‌های توموری می‌شوند. چندین آنتی‌بادی کونژوگه شده با دارو برای استفاده در کلینیک تأیید شده‌اند، شامل انوع اختصاصی برای HER2/NEU به منظور درمان سرطان‌های پستان، CD30 برای درمان لنفوم هوچکین، CD33 برای درمان لوسمی میلوئیدی حاد، CD22 برای درمان برخی از

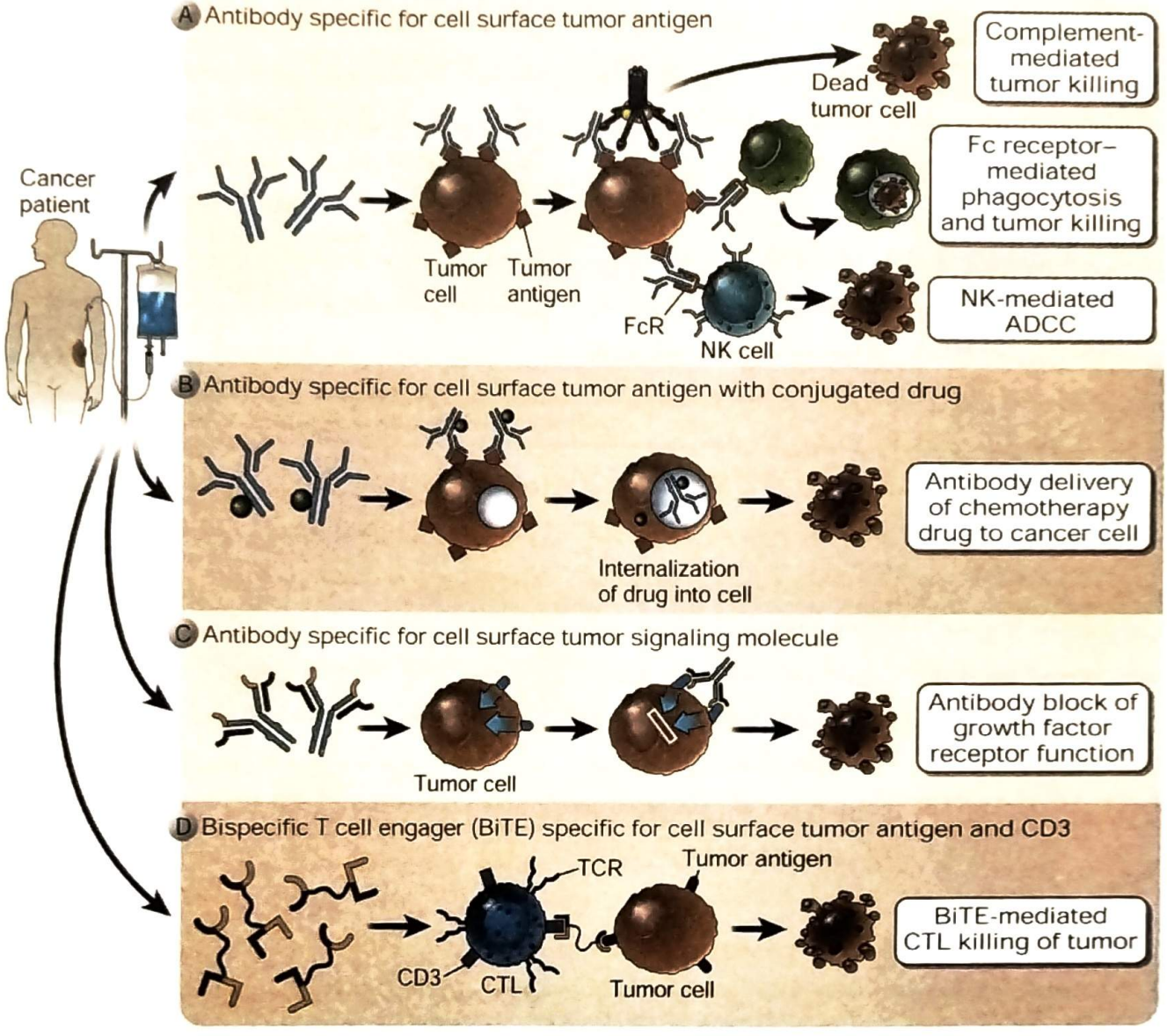
جدول ۱-۱۸. آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد تومور تأیید شده برای استفاده بالینی

ویژگی آنتی‌بادی	نام دارو	شکل مورد استفاده آنتی‌بادی	استفاده بالینی
HER2/ Neu (EGFR)	Trastuzumab	انسانی شده	سرطان پستان
CD19	Blinatumomab	آنتی‌بادی دو اختصاصیتی- CD3/ CD19- (BiTE)	لوسمی لنفوبلاستیک حاد (کشتن تومور به واسطهٔ سلول T)
CD20	Rituximab Ofatumumab	کایمریک انسانی	لوسمی‌ها و لنفوماهای سلول B لوسمی لنفوسیتیک مزمن
CD20	90Y- Ibritumomab tiuxetan	موشی کونژوگه شده با رادیوایزوتوپ	لنفوم غیرهوچکین سلول B تغییر شکل یافته یا با درجه کم (low grade)
CD30	Brentuximab vedotin	کایمریک کونژوگه شده با دارو	لنفوم هوچکین یا لنفوم سلول بزرگ آناپلاستیک سیستمیک
CD33	Gemtuzumab ozogamicin	انسانی شدهٔ کونژوگه شده با دارو	لوسمی میلوئیدی حاد
CD52	Alemtuzumab	انسانی شده	CLL، CTCL، و لنفومای سلول T
EGFR	Cetuximab Panitumumab Nimotuzumab	کایمریک انسانی انسانی شده	سرطان کولورکتال، پستان، و ریه؛ تومورهای دیگر سرطان سر و گردن
VEGFA	Bevacizumab	انسانی شده	سرطان ریه و کولورکتال (مهار آنژیوژنز)
CD254 (RANK ligand)	Denosumab	انسانی	متاستازهای استخوانی تومور توپر (تحریک ترمیم استخوان)

اغلب آنتی‌بادی‌های لیست شده، به آنتی‌ژن‌های توموری متصل می‌شوند و سلول‌های توموری را تخریب کرده یا مانع از رشد آنها می‌شوند. آنتی‌بادی‌هایی که از طریق مکانیسم‌های دیگری، اثرات ضد توموری دارند، مشخص شده‌اند. BiTE، درگیرکننده دو اختصاصیتی سلول T؛ CLL، لوسمی لنفوسیتیک مزمن؛ CTCL، لنفوم سلول T جلدی؛ EGFR، پذیرنده فاکتور رشد اپیدرمی؛ VEGEFA، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A

لوسمی‌های لنفوبلاستیک حاد و CD79b برای درمان برخی از لنفوماهای سلول B. تعداد خیلی بیشتر کونژوگه‌های آنتی‌بادی- دارو، تولید شده‌اند اما به دلیل سمیت سیستمیک قابل توجه ناشی از تجمع غیراختصاصی جزء سمی در بافت‌های مختلف، در کارآزمایی‌های بالینی شکست خورده‌اند.

- دیگر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که در درمان سرطان استفاده می‌شوند به پذیرنده‌های فاکتور رشد بر سطح سلول‌های توموری متصل شده و با انتقال سیگنال ضروری برای رشد و بقای تومور تداخل می‌کنند (شکل ۹C-۱۸). Anti-HER2/NEU یک آنتی‌بادی مونوکلونال تأیید شده است که برای درمان سرطان‌های پستان که مولکول انتقال سیگنال فاکتور رشد سطح سلولی به نام HER2/NEU را بیش از حد بیان می‌کنند، استفاده می‌شود. یک آنتی‌بادی که به پذیرندهٔ فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) متصل می‌شود و عملکرد آن را مختل می‌کند، برای درمان سرطان‌های متاستاتیک کولورکتال و سرطان‌های سر و گردن تأیید شده است. آنتی‌بادی دیگری که برای چندین سرطان استفادهٔ بالینی دارد، یک فاکتور رشد اندوتلیال به نام VEGF، که محرک فرآیند رگ‌زایی مورد نیاز برای حفظ رشد تومور می‌باشد را بلوکه می‌کند. در این مورد آنتی‌بادی به سلول توموری متصل نمی‌شود.
- درگیر کننده‌های دو اختصاصیتی سلول‌های T



شکل ۹-۱۸. مکانیسم‌های عمل آنتی‌بادی‌های ضد تومور. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بسیار مختلفی که مستقیماً به مولکول‌های سطح سلول‌های سرطانی متصل می‌شوند به عنوان دارو برای درمان سرطان‌ها استفاده می‌شوند. برخی از مکانیسم‌های اصلی که این آنتی‌بادی‌ها از طریق آنها منجر به کشتن سلول‌های سرطانی می‌شوند، نشان داده شده است. سایر آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی که برای ایمونوتراپی سرطان استفاده می‌شوند و فاکتورهای رشد محلول یا مولکول‌های سطح سلولی روی سلول‌های ایمنی را هدف قرار می‌دهند، نشان داده نشده‌اند.

(BiTEs: Bispecific T cell engagers)، هدف‌گیری برای حمله به سلول‌های توموری توسط سلول‌های T میزبان با هر ویژگی را تسهیل می‌کنند (شکل ۹D-۱۸). این ترکیبات پروتئین‌های نوترکیبی هستند که طوری طراحی و ساخته می‌شوند که دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن مختلف، یکی اختصاصی برای یک آنتی‌ژن توموری و دومی اختصاصی برای یک مولکول سطحی سلول T، معمولاً CD3، را بروز دهند. در BiTEها، هر جایگاه اتصال به آنتی‌ژن متشکل از یک قطعهٔ متغیر تک‌زنجیره‌ای می‌باشد، این قطعه، پلی‌پپتید منفردی است که از دومین‌های متغیر زنجیرهٔ سبک و سنگین ایمونوگلبولین پشت سرهم تشکیل شده است. مکانیسم عمل احتمالی، BiTEها، براساس مطالعات in vitro تشکیل سیناپس ایمونولوژیک بین سلول‌های توموری و

سلول‌های T و فعال‌سازی سلول‌های T از طریق درگیرشدن CD3 می‌باشد. یک BiTE اختصاصی CD19 برای درمان لوسمی لنفوسیتیک حاد تأیید شده است. BiTEهای اختصاصی برای بسیاری از دیگر آنتی‌ژن‌های توموری شامل CD20، BCMA، EpCAM، HER2/NEU، EGFR، CEA، پذیرندهٔ فولات و CD33 تولید شده‌اند و در مراحل مختلفی از پیشرفت پیش‌بالینی و کارآزمایی‌های بالینی هستند.

درمان سلولی انتخابی با سلول‌های T ضد تومور

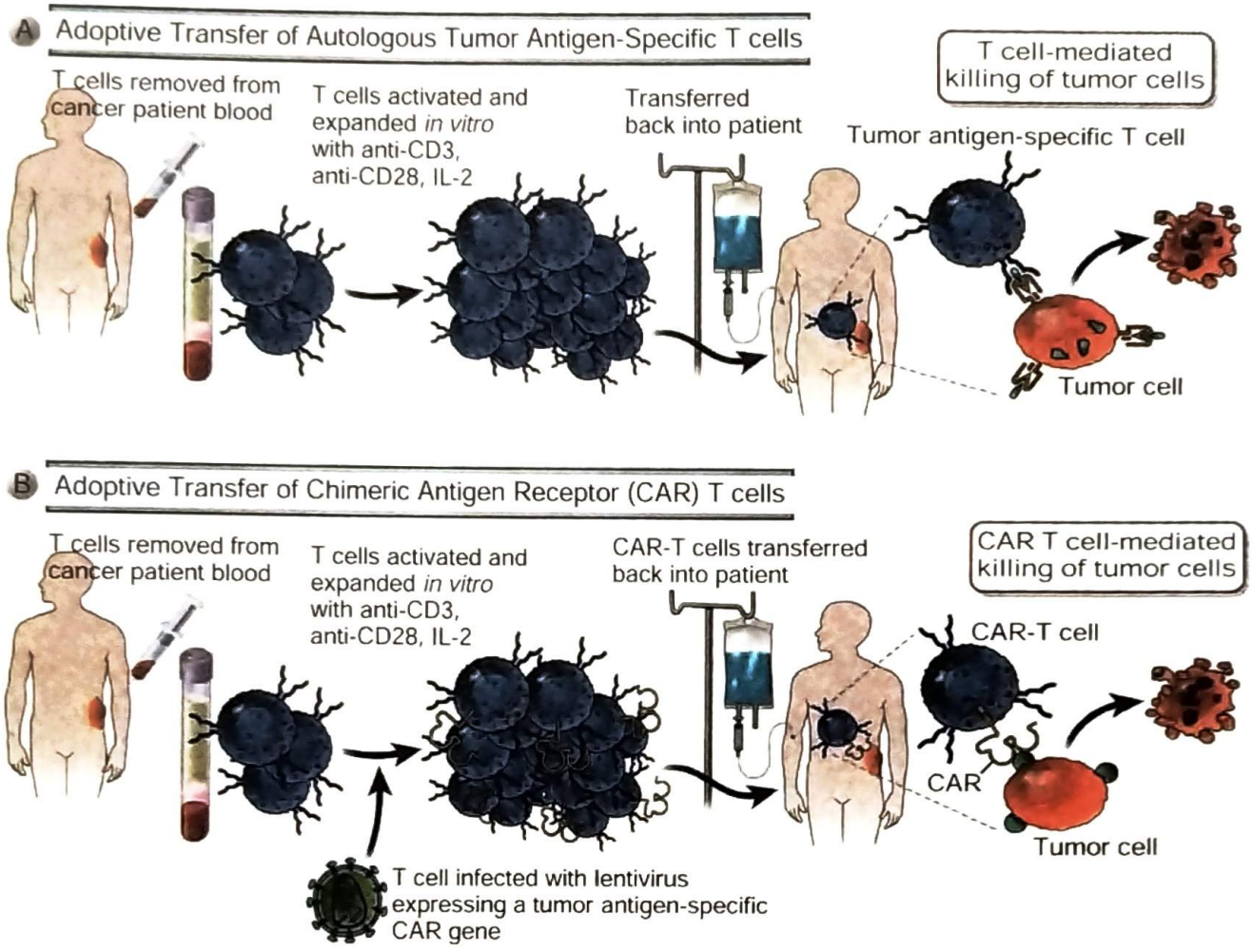
ایمونوتراپی سلولی انتخابی (adoptive cellular immunotherapy) عبارت است از انتقال سلول‌های ایمنی که دارای واکنش‌دهی علیه تومور هستند، به بدن بیمار مبتلا به تومور. سلول‌های ایمنی از خون بیماران سرطانی و همچنین از تومورهای توپر (solid tumors) بیماران، جداسازی شده و به روش‌های مختلف در in vitro تیمار می‌شوند تا تعداد این سلول‌ها و فعالیت ضد توموری آنها پیش از انتقال مجدد به بیمار افزایش یابد.

درمان سلولی انتخابی با سلول‌های T اتولوگ اختصاصی تومور

سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های توموری می‌توانند از بافت توموری یا خون یک بیمار گرفته شود، در in vitro تکثیر و فعال گردد، و به بیماران سرطانی تزریق شود (شکل ۱۰A-۱۸). این رویکرد کلی برای سال‌ها در کارآزمایی‌های مختلف استفاده شده است، اما موفقیت محدودی داشته است، احتمالاً به این دلیل که سلول‌هایی که از بیماران جدا می‌شوند حاوی تعداد کمی از سلول‌های T اختصاصی تومور قوی می‌باشند. با ظهور تکنولوژی‌هایی که پیشتر شرح داده شد و شناسایی نئوآنتی‌ژن‌هایی که پاسخ‌های سلول T اختصاصی تومور را در بیماران منحصر به فرد پیش می‌برند، امید تازه‌ای برای درمان انتخابی با سلول‌های T اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها به وجود آمده است. این رویکرد شامل برداشتن سلول‌های T از خون یا تومورهای بیماران، تحریک این سلول‌ها با نئوآنتی‌ژن‌های توموری در in vitro به منظور افزایش تعداد و فعالیت عملکردی سلول‌های اختصاصی برای تومور و سپس انتقال سلول‌های T فعال شده به بیمار می‌باشد. پیش از این موفقیت‌هایی در کارآزمایی‌های کوچکی که از این رویکرد در بیماران مبتلا به ملانوما استفاده کرده‌اند، وجود داشته است. در رویکرد دیگر درمان انتخابی با سلول T که امروزه در حال گسترش است، سلول‌های T بیمار به گونه‌ای تغییر داده می‌شوند که پذیرنده‌های سلول (TCRs) T اختصاصی برای یک آنتی‌ژن توموری که معمولاً توسط یک نوع تومور خاص بارز می‌شود و همراه با یک مولکول HLA (آنتی‌ژن لکوسیتی انسان) شناخته شده عرضه می‌شوند، را بیان کنند. ژن‌های کد کنندهٔ زنجیره‌های پلی‌پپتیدی TCR از سلول‌های T که از یک بیمار مبتلا به آن تومور گرفته و کلون شده‌اند، گرفته می‌شوند و به درون یک وکتور بیانی لنتی‌ویروسی وارد می‌شوند، این وکتور می‌تواند سلول‌های T گرفته شده از هر بیمار مبتلا به آن نوع تومور و با HLA مشابه را آلوده کند. این رویکرد نیازمند شناسایی آنتی‌ژن‌هایی که اهداف سلول‌های T هستند و در همان نوع تومور در بیماران مختلف بارز می‌شوند، می‌باشد. ژن‌های TCR را می‌توان از طریق ایجاد موتاسیون‌هایی که میل پیوندی TCRها به آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند، بهینه‌سازی کرد.

درمان با سلول T بارز کننده پذیرنده آنتی‌ژنی کایمریک

درمان انتخابی با استفاده از سلول‌های T بارزکننده پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک [CAR] (chimeric antigen receptors) در برخی از بدخیمی‌های خونی موفقیت‌آمیز بوده است و این رویکرد برای سایر تومورها نیز در حال گسترش است (شکل ۱۰B-۱۸). CARها پذیرنده‌های متصل به غشاء مهندسی ژنتیک شده و حاوی محل‌های اتصال اختصاصی آنتی‌ژن توموری می‌باشند که توسط ژن‌های نوترکیب ناحیه متغیر ایمونوگلبولین کد می‌شوند (مانند قطعات متغیر تک‌رشته‌ای) و دم سیتوپلاسمی آنها حاوی دومین‌های سیگنال‌رسانی هر دو کمپلکس TCR و پذیرنده‌های کمک‌تحریکی است (شکل ۱۱-۱۸). دلیل استفاده از جایگاه اتصال شبه آنتی‌بادی به عنوان پذیرندهٔ شناسایی کننده آنتی‌ژن توموری، این است که این رویکرد مشکل محدودیت به TCR MHCها را ندارد،

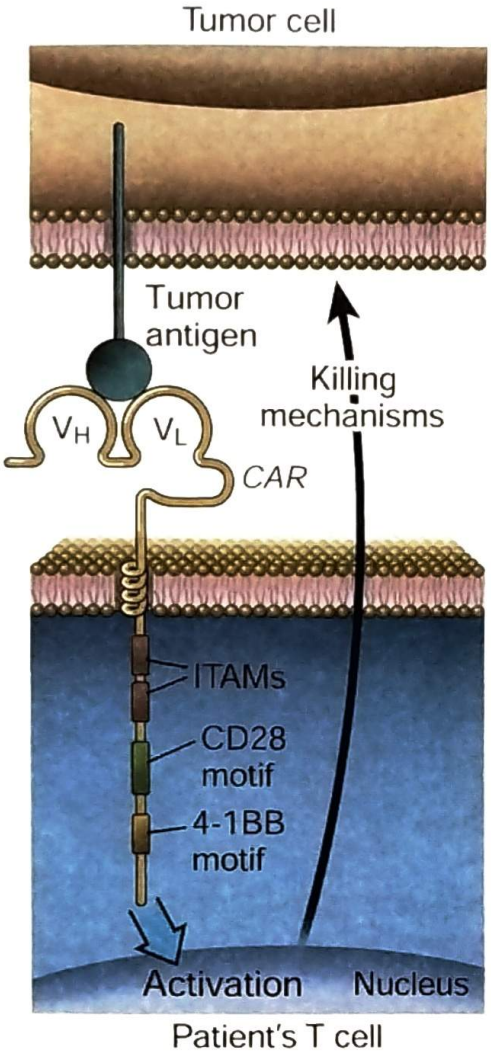


شکل ۱۰-۱۸. درمان با سلول T انتخابی. **(A)** سلول‌های T جدا شده از خون یک بیمار مبتلا به سرطان به منظور گسترش تعداد آنها و القای فنوتیپ اجرایی، در in vitro فعال می‌شوند و سپس به درون گردش خون همان بیمار بازگردانده می‌شوند. برخی از این سلول‌های T که برای آنتی‌ژن‌های توموری اختصاصی هستند، توسط آنها فعال خواهند شد و سلول‌های توموری بیان‌کنندهٔ آن آنتی‌ژن‌ها را می‌کشند. **(B)** پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک (CARs)، پذیرنده‌های متصل به غشاء مهندسی ژنتیک شده‌ای هستند که آنتی‌ژن توموری را توسط جایگاه‌های اتصال شبه-آنتی‌بادی شناسایی و سیگنال‌های درون سلولی فعال‌کنندهٔ سلول‌های T ایجاد می‌کنند. سلول‌های CAR-T از طریق تبدیل کردن سلول‌های T خون بیمار مبتلا به سرطان در in vitro با استفاده از ویروس‌هایی که برای بیان CARها مهندسی شده‌اند، تولید می‌شوند و قبل از بازگرداندن به بیمار در in vitro گسترش داده می‌شوند. درمان با سلول CAR-T برای درمان لوسمی‌ها و لنفوماهای خاصی، موفقیت‌آمیز بوده است.

بنابراین یک ساختار CAR یکسان برای یک نوع تومور خاص در هر بیمار می‌تواند استفاده شود. به علاوه، حتی اگر تومورها بیان مولکول‌های MHC را متوقف کنند، که یک مکانیسم شایع فرار ایمنی می‌باشد، CARها قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری خواهند بود. دم سیتوپلاسمی مهندسی ژنتیک شده CARها حاوی دومین‌های سیگنال‌رسانی است که به طور طبیعی نقش‌های ضروری در فعال‌سازی سلول T دارند. تاکنون چندین نوع متفاوت از ساختارهای انتقال سیگنال در CARهای تولید شده در مراکز مختلف استفاده شده است، اما همگی موتیف‌های ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) زنجیره زتای (ζ) TCR و موتیف‌های انتقال سیگنال سیتوپلاسمی از پذیرنده‌های کمک تحریکی نظیر CD28 یا CD137 (4-1BB) را دارند. این موتیف‌های انتقال سیگنال توانایی فعال‌سازی شدید سلول T را به پذیرندهٔ شبه ایمونوگلبولینی اختصاصی تومور اعطا می‌کند.

در پروتکل‌های فعلی، سلول‌های T خون محیطی بیمار مبتلا به سرطان جدا شده، با وکتورهای رتروویروسی یا لنتی‌ویروسی کدکنندهٔ CAR آلوده می‌شوند و سپس به منظور افزایش تعداد سلول‌های T با آنتی‌بادی‌های anti-CD3 و/یا anti CD28 تحریک می‌شوند. سپس سلول‌های T بیان کنندهٔ CAR که گسترش یافته‌اند مجدداً به بیمار تزریق می‌شوند (شکل B۱۰-۱۸ را ببینید). قبل از انتقال، به منظور به حداکثر رساندن تکثیر سلول‌های CAR-T انتقال یافته، معمولاً به بیماران داروهایی تجویز می‌شود که لنفوسیت‌های خود بیماران را تخلیه می‌کند. سلول‌های T منتقل شده به بیماران، در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن توموری توسط دومین ایمونوگلبولینی CAR و سیگنال‌های کمک‌تحریکی حاصل از دومین‌های انتقال سیگنال، تکثیر شدیدی پیدا می‌کنند. اختصاصیت TCRهای اندوژن سطح این سلول‌های T (که همچنان حضور دارند) با هدف کشتن سلول‌های توموری ارتباطی ندارد، زیرا همهٔ سلول‌های T بیان کنندهٔ CAR می‌توانند با اتصال آنتی‌ژن توموری به پذیرندهٔ کد شده توسط ژن CAR فعال شوند. از بین رفتن تومور هم با مکانیسم‌های مستقیم سایتوتوکسیک و هم با مکانیسم‌های وابسته به سایتوکاین انجام می‌گیرد. سلول‌های CAR-T اختصاصی برای CD19، یک مارکر عمومی سلول B (pan-B cell marker) که بر روی سلول‌های توموری با منشأ سلول B بیان می‌شود، برای درمان بدخیمی‌های مختلف سلول B که به سایر درمان‌ها مقاوم هستند شامل لوسمی لنفوسیتی مزمن، لوسمی لنفوبلاستیک حاد، و لنفوماهای سلول B تأیید شده‌اند، و سلول‌های CAR-T اختصاصی برای CD20 برای لنفوماهای سلول B تأیید شده است. سلول‌های خاطرهٔ CAR-T ممکن است در بیماران درمان شده باقی بمانند، به طوری که مراقبت علیه عود تومور حفظ می‌شود. تکنولوژی‌های مورد نیاز برای تولید تعداد زیادی از سلول‌های CAR-T برای هر بیمار در مدت زمان کوتاه، پیشرفت‌های زیادی کرده‌اند و سلول‌های CAR-T امروزه در بسیاری از مراکز پزشکی استفاده می‌شوند.

بعضی محدودیت‌های قابل توجه باقی‌مانده است که لازم است به منظور گسترش موفقیت‌آمیز استفاده از درمان با CAR-T بر آنها غلبه شود.



شکل ۱۱-۱۸. پذیرندهٔ آنتی‌ژنی کایمریک. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک (CARs) تشکیل شده‌اند از: یک قطعه متغیر خارج سلولی تک‌زنجیره‌ای ایمونوگلبولین که برای آنتی‌ژن توموری اختصاصی است، و دومین‌های انتقال سیگنال سیتوپلاسمی که سلول‌های T را فعال می‌کنند، نظیر موتیف‌های فعال‌سازی بر پایهٔ تیروزین پذیرندهٔ ایمنی (ITAMs) زنجیره زتای کمپلکس TCR و موتیف‌های موجود در دم‌های سیتوپلاسمی رسپتورهای کمک‌تحریکی CD28 و 4-1BB، که فعال‌سازی شدید سلول T را تقویت می‌کنند.

- آنتی‌ژن‌های توموری که سلول‌های CAR-T هدف قرار می‌دهند، ممکن است توسط برخی از سلول‌های طبیعی بیان شوند در این صورت این سلول‌ها نیز کشته خواهند شد. در مورد اولین CARهای به کار برده شده در بالین که برای CD19 اختصاصی هستند، سلول‌های B طبیعی کشته می‌شوند ولی در موارد لزوم، بیماران به منظور

جبران فقدان سلول‌های B، با تجویز مخلوط ایمونوگلبولین (pooled Ig) حمایت می‌شوند. پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی با طول عمر طولانی که در مغز استخوان بالغین و بافت‌های مخاطی یافت می‌شوند، CD19 را بیان نمی‌کنند و کشته نمی‌شوند، در نتیجه آنها به ایجاد ایمنی وابسته به آنتی‌بادی در بیماران بالغ درمان شده با سلول‌های CAR-T اختصاصی CD19، ادامه می‌دهند.

- مشکل دیگری که معمولاً در درمان با سلول CAR-T ایجاد می‌شود، سندرم آزادسازی سایتوکاین می‌باشد، این سندرم واکنش جانبی خطرناکی است که غالباً بلافاصله بعد از انتقال انتخابی سلول‌های T به بیماران با بار توموری بالا رخ می‌دهد. در این بیماران تعداد زیادی از سلول‌های T به طور همزمان فعال می‌شوند به طوری که به دلیل ترشح سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های T که متعاقباً منجر به تحریک آزادسازی سایتوکاین‌ها از ماکروفاژها و سایر انواع سلولی می‌شود، یک پاسخ التهابی سیستمیک شدید اتفاق می‌افتد. برخی بیمارانی که این واکنش را داشتند، به طور موفقیت‌آمیزی با استفاده از آنتی‌بادی ضد پذیرندهٔ IL6، درمان شده‌اند. به منظور کاهش شدت این عوارض، می‌توان بار توموری را قبل از انتقال سلول CAR-T، از طریق درمان بیماران با کموتراپی سایتوتوکسیک کاهش داد. این روش میزان فعال‌سازی سلول CAR-T پس از انتقال را کاهش می‌دهد. سایر بیماران پس از تزریق سلول CAR-T، دچار نوروتوکسیسیتی (neurotoxicity) شدیدی می‌شوند، که احتمالاً به آسیب عروق کوچک یا اثرات سایتوکاین‌های ترشحی که وارد مغز می‌شوند، مربوط است، و خطر آسیب طولانی‌مدت به سیستم عصبی مرکزی، به خصوص در کودکانی که مغز آنها کامل تکامل نیافته است، به صورت یک نگرانی باقی مانده است.
- تومورها ممکن است بیان آنتی‌ژنی که هدف CAR می‌باشد را از دست بدهند و عود کنند. فشار تکاملی که توسط سلول‌های CAR-T اعمال می‌شود، احتمالاً ظهور واریانت‌های توموری فاقد آنتی‌ژن را افزایش می‌دهد. این مشکل را می‌توان از طریق بیان همزمان CARهای اختصاصی برای دو (یا، از لحاظ تئوری تعداد بیشتری) آنتی‌ژن توموری کاهش داد، زیرا شانس این که یک کلون توموری چندین آنتی‌ژن را از دست بدهد، پایین است.
- در برخی بیماران، به نظر می‌رسد سلول‌های CAR-T انتقال یافته در طول زمان بی‌پاسخ می‌شوند و تومورهای در ابتدا کنترل شده، عود می‌کنند. سلول‌های CAR-T در این بیماران مارکرهای فرسودگی (exhaustion) (فصل ۱۱ را ببینید)، شامل مقادیر بالای PD-1 را بیان می‌کنند و شبیه به سلول‌های T فرسوده که قبلاً به آنها اشاره شد، عمل می‌کنند. این مشکل را می‌توان از طریق درمان گیرندگان سلول CAR-T با آنتی‌بادی‌های بلوکه کنندهٔ اختصاصی PD1 یا از طریق روش‌های ویرایش ژنوم به منظور حذف ژن PD-1 در سلول‌های CAR-T برطرف نمود. به منظور جلوگیری از خطر ایجاد خودایمنی توسط سلول‌های T فاقد PD-1، TCRهای اندوژن نیز قبل از انتقال، از سلول‌های T حذف می‌شوند. این روش سلول‌های T ایجاد خواهد کرد که فقط پذیرندهٔ آنتی‌ژنی اختصاصی تومور وارد شده را دارند و به دلیل این که فاقد مولکول‌های نقطهٔ کنترلی ایمنی (immune check-point) هستند، دچار فرسودگی نمی‌شوند.
- مشکلاتی که در شناسایی اهداف آنتی‌ژنی بهینه برای سلول‌های CAR-T وجود دارد، به گونه‌ای که در سطح تومورهای توپر بیان شوند و بر سطح سلول‌های طبیعی که تخریب آنها عوارض جدی ایجاد می‌کند، بیان نشوند، مانع تلاش برای درمان تومورهای غیرخونی توپر از طریق سلول‌های CAR-T شده است. علت این موضوع احتمالاً این است که آنتی‌ژن‌های سطح سلولی که اهداف CARها هستند، معمولاً اختصاصی تومور نبوده و اغلب آنتی‌ژن‌های تمایزی یا پذیرنده‌های انتقال سیگنالی هستند که تا حدی بر سطح سلول‌های طبیعی رده‌های خاص بیان می‌شوند. یک رویکرد برای غلبه بر این مشکل، شناسایی جفت آنتی‌ژن‌هایی است که معمولاً فقط بر سطح سلول‌های توموری همراه با یکدیگر بارز می‌شوند و همچنین واردکردن دو CAR مختلف به سلول‌های T می‌باشد. در این سلول‌ها هر یک از CARها اختصاصی برای یکی از آنتی‌ژن‌ها می‌باشد و هر کدام دومین‌های انتقال سیگنال متفاوت دارند و هر دوی آنها برای فعال‌شدن سلول‌های T باید درگیر شوند.

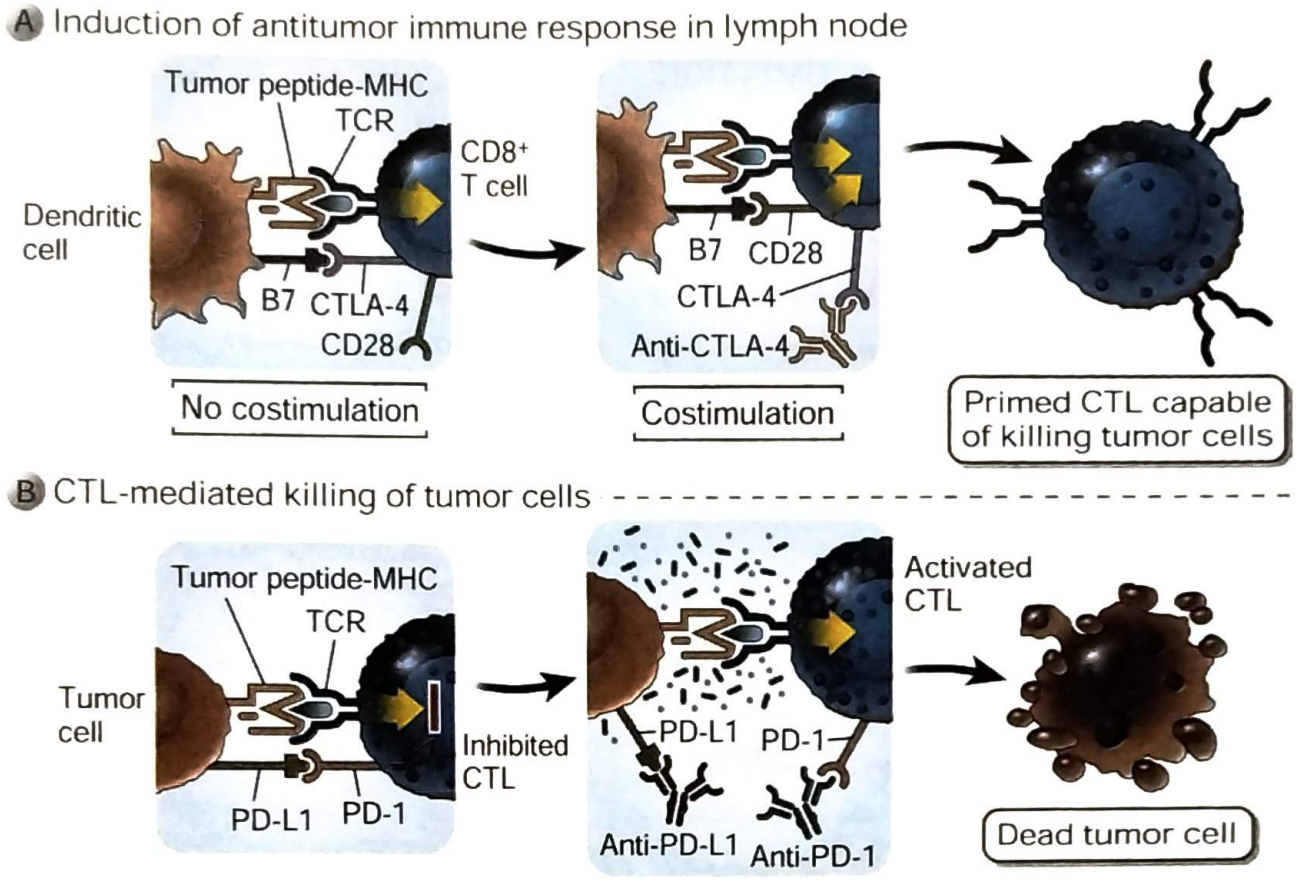
امید است که بتوان آنتی‌ژن‌هایی را شناسایی کرد که احتمال این که هر دو آنتی‌ژن توسط سلول‌های توموری بیان شوند از احتمال بیان هر دو توسط سلول‌های طبیعی بیشتر باشد. مهاجرت سلول‌های CAR-T تزریق شده به محل‌های تومورهای توپر نیز یک چالش محسوب می‌شود. راهبردهای مهندسی ژنتیک به منظور افزایش عملکردهای مهاجرتی سلول‌های CAR-T در حال گسترش می‌باشند.

مطالعاتی نیز به منظور بیان CAR در سلول‌هایی به جز سلول‌های $T\ CD8^+$، نظیر سلول‌های NK در حال انجام هستند، با این امید که این نوع سلول‌ها، در کشتن تومورها مؤثر خواهند بود اما سمیت کمتری نسبت به سلول‌های CAR-T خواهند داشت.

بلوکه کردن نقطه کنترل ایمنی: هدف قراردادن مسیرهای مهاری سلول T

مسدود کردن مولکول‌های مهاری سلول T، به عنوان یکی از امیدوار کننده‌ترین روش‌های افزایش کارآمد پاسخ‌های ایمنی بیماران به تومورهایشان ظهور کرده است. این رویکرد بر این ایده استوار است که سلول‌های توموری برای فرار از پاسخ‌های ایمنی میزبان از بسیاری از مسیرهای طبیعی تنظیم ایمنی یا تولرانس استفاده می‌کنند، همان طور که پیشتر نیز گفته شد. به دلیل اینکه این مکانیسم‌های مهاری، ایجادکننده نقاط کنترلی (checkpoints) در پاسخ‌های ایمنی می‌باشند، رویکرد تحریک پاسخ‌های ایمنی از طریق یک دارو که مهارکننده‌ها را مهار می‌کند، به عنوان **بلوکه کردن نقاط کنترلی ایمنی** (immune checkpoint blockade) نامیده می‌شود (شکل ۱۲-۱۸). اولین دارویی که در این دسته ایجاد شد، یک آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی برای CTLA-4، پذیرندهٔ سطح سلول‌های T بود. این پذیرنده به B7-1 و B7-2 متصل می‌شود و مانع کمک تحریک سلول T، به خصوص در طی حساس‌سازی سلول T در اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌گردد (فصل ۱۵ را ببینید). Anti-CTLA-4 اولین بار برای درمان ملانومای پیشرفته تأیید شد، و در متوقف یا کند کردن پیشرفت تومور در بسیاری (نه اکثریت) بیماران درمان شده مؤثر است. این آنتی‌بادی می‌تواند با بلوکه کردن عملکرد CTLA-4 بارز شده بر سطح سلول‌های T فعال شده و سطح Treg‌ها عمل کند. همان‌گونه که پیشتر گفته شد پاسخ‌های سلول T علیه تومور می‌تواند از طریق مسیر PD-L1/PD-1 نیز مهار شود. این مسیر از طریق فعال‌سازی فسفاتازی عمل می‌کند که فعال‌شدن سلول‌های T اجرایی را مهار می‌کند. به نظر می‌رسد بلوکه کردن PD-1 یا لیگاند آن (PD-L1) توسط آنتی‌بادی، در افزایش از بین رفتن تومور توسط سلول T و توقف پیشرفت سرطان‌هایی که در غیر این صورت پیشرونده و کشنده خواهند بود، مؤثرتر از آنتی‌بادی ضد CTLA-4 می‌باشد. Anti-PD-1 و Anti-PD-L1 همچنین عوارض جانبی شدید کمتری (بعداً شرح داده می‌شود) نسبت به آنتی‌بادی ضد CTLA-4 ایجاد می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها امروزه برای درمان انواع مختلفی از سرطان‌ها، شامل ملانوما، کارسینوماهای ریه، کارسینوماهای کلیه، کارسینوماهای مثانه، کارسینوماهای کولون، لنفوم هوچکین و دیگر سرطان‌ها تأیید شده‌اند. در واقع، anti-PD-1 برای همهٔ تومورهای عودکننده یا متاستاتیکی که در سیستم ترمیم جفت باز ناجور خود نقص دارند، تأیید شده است، این نقایص منجر به میزان بالای موتاسیون و بنابراین تولید نئوآنتی‌ژن‌های فراوان در هر نوع از بافت توموری می‌شوند. این اولین درمان سرطانی است که صرف‌نظر از منشأ بافتی یا سلولی تومور، و براساس ویژگی ژنتیکی تومور تأیید شده است. سلول‌های T ضد توموری که به این نوع درمان در هر بیمار پاسخ می‌دهند، احتمالاً سلول‌های $T\ CD8^+$ی هستند که پپتیدهای مشتق از نئوآنتی‌ژن، عرضه شده توسط MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند. به نظر می‌رسد بلوکه کردن همزمان هر دو PD-1 و CTLA4 علیه سرطان‌های خاصی مؤثرتر از بلوکه کردن هر یک از آنها به تنهایی باشد و برای چندین سرطان تأیید شده است.

عوارض جانبی معمول درمان سرطان‌ها از طریق بلوکه کردن نقاط کنترلی، واکنش‌های التهابی و خودایمنی می‌باشد، که مجموعاً عوارض جانبی مرتبط با ایمنی (immune-related adverse events) نامیده می‌شوند، که به جهت نقش‌های شناخته شده CTLA4 و PD-1 در حفظ تحمل به خود (self-tolerance) و تنظیم پاسخ‌های سلول T قابل پیش‌بینی هستند. رایج‌ترین عوارض جانبی شامل



شکل ۱۲-۱۸. بلوکه کردن نقاط کنترل. بیماران مبتلا به تومور غالباً پاسخ‌های سلول T ناکارآمد علیه تومورهایشان نشان می‌دهند که به دلیل فراتنظیمی (upregulation) پذیرنده‌های مهاری نظیر CTLA-4 و PD-1 بر روی سلول‌های T اختصاصی تومور و بروز لیگاند PD-L1 بر روی سلول‌های تومور است. آنتی‌بادی‌های بلوکه کنندهٔ anti-CTLA4 **(A)** یا آنتی‌بادی‌های anti-PD-L1 یا anti-PD-1 **(B)** از طریق برداشتن مهار به واسطهٔ این مولکول‌ها از روی سلول‌های T اختصاصی تومور، در درمان انواع مختلفی از تومورهای پیشرفته بسیار مؤثر هستند. anti-CTLA4 ممکن است از طریق بلوکه کردن CTLA-4 سطح سلول‌های T پاسخ دهنده (نشان داده شده) یا سطح سلول‌های T تنظیمی (Treg) عمل کند.

التهاب کولون، ریه، کبد و اعضای اندوکرین مختلف می‌باشد، اگرچه بسیاری از بافت‌ها و اعضای دیگر شامل عضلات، قلب و سیستم اعصاب مرکزی می‌توانند تحت تأثیر قرار گیرند. برخی از این اختلالات التهابی، نظیر تخریب خودایمنی غدهٔ هیپوفیز قدامی یا تخریب جزایر لوزالمعده با شروع حاد و سریع که منجر به دیابت وابسته به انسولین می‌شود، در غیاب بلوکه کردن نقاط کنترلی غیرمعمول هستند. اکثر این عوارض جانبی با داروهای ضد التهابی نظیر کورتیکواستروئیدها با موفقیت درمان می‌شوند یا با درمان جایگزینی هورمون قابل اصلاح هستند، اما بسیاری از آنها نیازمند توقف درمان با بلوکه کردن نقاط کنترلی هستند و برخی نظیر میوکاردیت (myocarditis)، میزان مرگ و میر بالایی دارند.

به طوکلی، تنها در حدود ۱۵٪ تا ۲۰٪ بیماران مبتلا به سرطان که با anti-CTLA-4 و/یا anti-PD-1 درمان شده‌اند، بهبود قابل مشاهده‌ای در بیماری‌شان دارند، و از بین اینها برخی تومورها بعد از یک پاسخ ابتدایی عود می‌کنند.

دلایل ممکن مختلفی برای این شکست درمانی وجود دارد.

- درمان از طریق بلوکه کردن نقاط کنترلی، بعید است در بیماران با تومورهای حاوی میزان نسبتاً کمی از موتاسیون‌های سوماتیک کد کنندهٔ نئوآنتی‌ژن‌ها، عمل کند، زیرا کلون‌های کمی از سلول‌های T اختصاصی تومور موجود خواهند بود و عمل خواهند کرد.
- بسیاری از تومورها از CTLA4 یا مسیر PD-1-PD-L1 به عنوان یک استراتژی فرار از ایمنی ضد تومور سود

نمی‌برند، بلکه مکانیسم‌های دیگری را برای فرار از ایمنی به کار می‌گیرند. مطابق با این مفهوم، سطوح پایین بروز PD-L1 بر روی برخی انواع تومور، که توسط ایمونوهیستوشیمی مشخص می‌شود، یک پاسخ ضعیف را به درمان Anti-PD-1 پیش‌بینی می‌کند.

- تومورهای بیان کنندهٔ PD-L1 که در ابتدا به درمان ضد PD-1 پاسخ می‌دهند، ممکن است در حضور پاسخ ایمنی قوی، مقاوم شوند. مقاومت اکتسابی می‌تواند توسط رشد انتخابی کلون‌هایی از سلول‌های توموری که مولکول‌های مهارکننده پاسخ‌های سلول T دیگری به غیر از PD-L1 را بیان می‌کنند، اتفاق بیفتد. از سوی دیگر، ممکن است کلون‌هایی از سلول‌های توموری گزینش شوند که سلول‌های T را برای بیان دیگر پذیرنده‌های نقاط کنترلی علاوه بر PD-1، تحریک کنند.

یک هدف مهم انکولوژیست‌ها و ایمونولوژیست‌های سرطان شناسایی ویژگی‌های بافتی یا ژنتیکی تومورها یا بیومارکرهای در گردشی است که بتوانند پیش‌بینی کنند کدام بیمار بهترین پاسخ را به کدام درمان بلوکه کنندهٔ نقاط کنترلی می‌دهد. ماهیت ارتشاح سلولی اطراف تومور، پاسخ به بلوکه کردن نقاط کنترلی را پیش‌بینی می‌کند. به طور کلی، سلول‌های T مجری فراوان، حتی اگر فنوتیپ سلول‌های ناکارآمد (یا فرسوده) را داشته باشند، یک پاسخ خوب را پیش‌بینی می‌کند، در حالی که ارتشاحات سلولی کم یا حضور Treg‌های فراوان، پیش‌بینی کننده پاسخ‌های ضعیف می‌باشد. در آینده ممکن است سنجش سلول‌های T بروز دهنده پذیرنده‌های آنتی‌ژنی (TCR) اختصاصی نئوآنتی‌ژن‌ها، با آنالیز فراوانی نئوآنتی‌ژن ترکیب شود تا ارزش پیش‌بینی کنندهٔ بیشتری داشته باشد. حضور سلول‌های B در ارتشاح توموری نیز با پاسخ‌های خوب به بلوکه کردن نقاط کنترلی ارتباط دارد. مشخص نشده است که این به دلیل مشارکت سلول‌های B و آنتی‌بادی‌ها در ایمنی ضد توموری می‌باشد یا حضور سلول‌های B نشان‌دهندهٔ یک پاسخ ایمنی قوی علیه تومور می‌باشد.

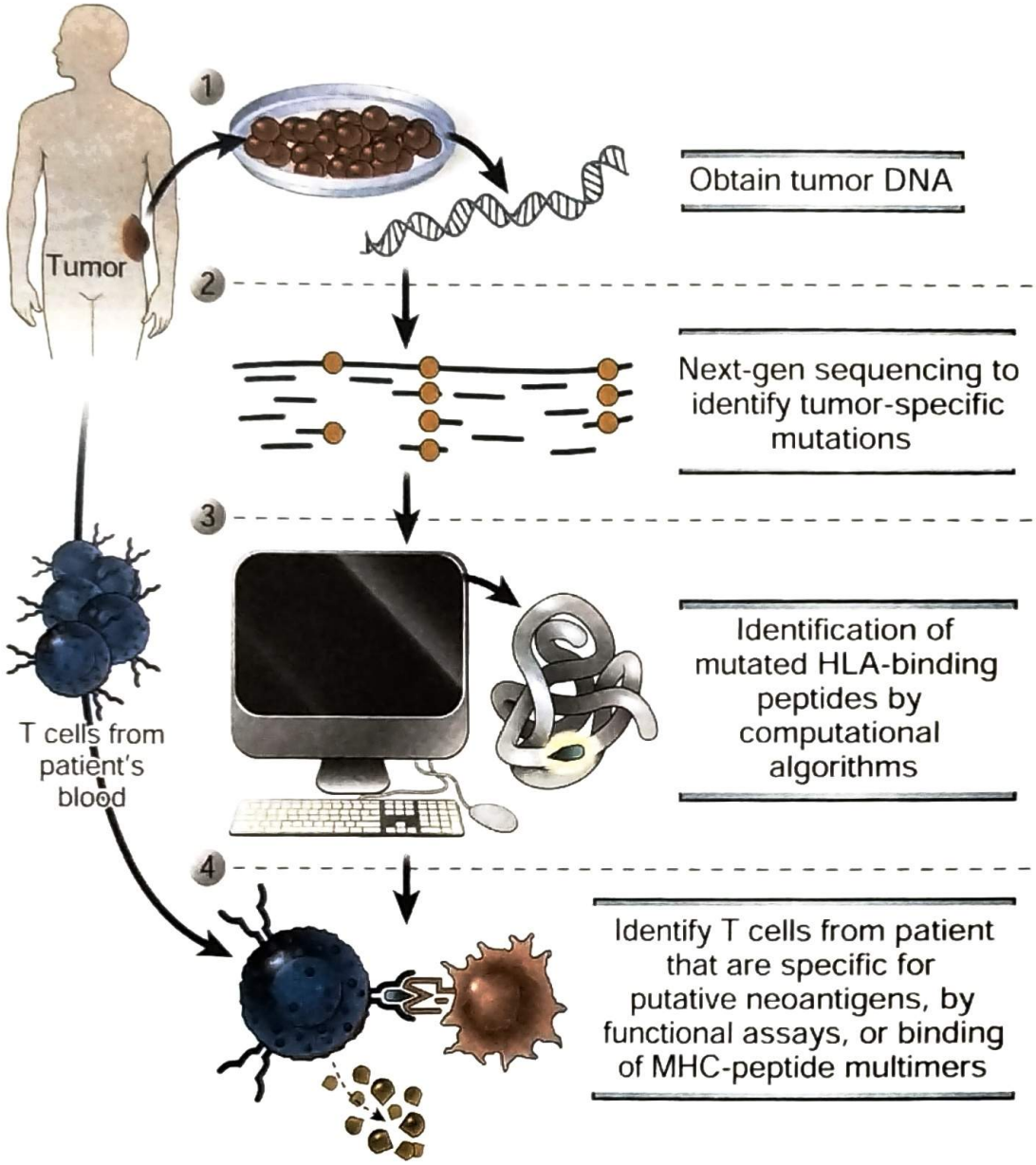
به منظور افزایش درصد بیمارانی که به بلوکه کردن نقاط کنترلی پاسخ می‌دهند، انکولوژیست‌ها در حال آزمودن تأثیر بلوکه کردن دیگر مولکول‌های مهاری سلول T شامل LAG3، TIGIT و TIM3 به تنهایی یا در ترکیب با anti-PD-1 یا anti-CTLA-4 هستند. دیگر رویکردها شامل ترکیب بلوکه کردن نقاط کنترلی با پروتکل‌های مرسوم‌تر پرتودهی یا شیمی‌درمانی یا ترکیب بلوکه کردن نقاط کنترلی با واکسن‌های توموری (در ادامه بحث می‌شود)، مهارکننده‌های کیناز که مسیرهای تومورزا (oncogenic) را در تومورها مهار می‌کنند، یا آنتی‌بادی‌های تحریک کننده (آگونیستی) که برای پذیرنده‌های فعال‌کنندهٔ سطح سلول‌های T اختصاصی هستند، می‌باشند.

واکسیناسیون با آنتی‌ژن‌های توموری

اکسیناسیون افراد مبتلا به تومور با آنتی‌ژن‌های توموری باعث افزایش پاسخ‌های ایمنی در برابر تومور می‌شود.

تلاشهای اولیه برای تقویت پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها با استفاده از تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی صورت گرفته است. اخیراً واکسن‌های حاوی سلول‌های توموری کشته‌شده، آنتی‌ژن‌های توموری نوترکیب یا DC‌های مجاور شده با آنتی‌ژن‌های توموری، در مدل‌های حیوانی و در کارآزمایی‌های بالینی با بیماران مبتلا به سرطان ارزیابی شده‌اند.

شناسایی پپتیدهایی که توسط CTL‌های اختصاصی تومور مورد شناسایی قرار می‌گیرند و شناسایی ژن‌های موتاسیون یافتهٔ کدکنندهٔ آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور که توسط CTL‌ها شناسایی می‌شوند، کاندیداهای آنتی‌ژنی بسیاری را برای گنجاندن در واکسن‌های توموری مطرح کرده است. امروزه تکنولوژی‌های جدید تعیین توالی DNA به طور گسترده‌ای برای مشخص کردن سریع همهٔ موتاسیون‌های موجود در توالی‌های DNA کد کنندهٔ پروتئین (exomes) از ژنوم سلول سرطانی به کار می‌روند. الگوریتم‌های پیش‌بینی کننده به این اطلاعات اعمال می‌شوند تا پپتیدهای موتاسیون یافته‌ای که با احتمال بیشتری به آلل‌های MHC از هر بیمار متصل می‌شوند، شناسایی گردد. امروزه این پیشرفت‌های تکنیکی امکان تشخیص دقیق نئوآنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور را در تومورهای فردی فراهم آورده است، و این محرک تلاش‌ها برای توسعه واکسن‌های توموری شخصی (personalized tumor

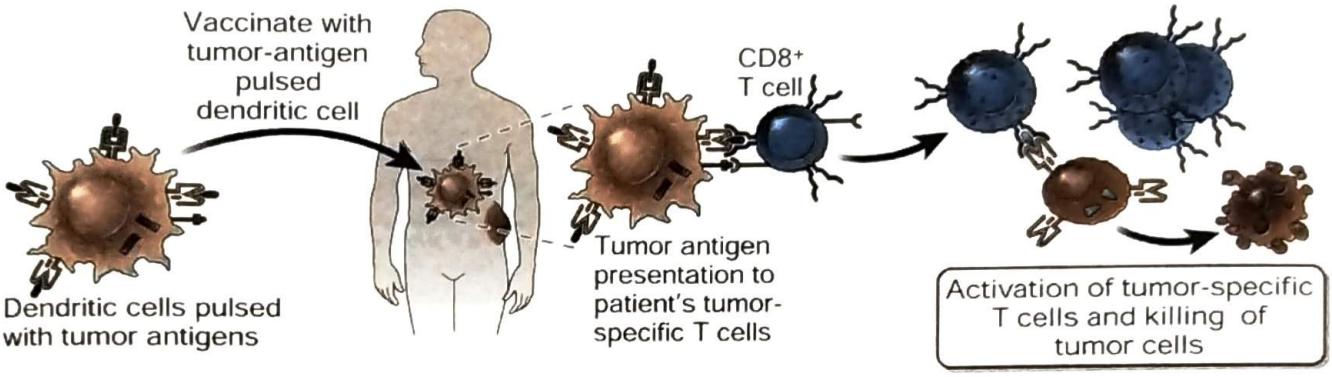


شکل ۱۳-۱۸. شناسایی نئوآنتی‌ژن‌های توموری که پاسخ‌های سلول T را تحریک می‌کنند. DNA توموری تخلیص می‌شود (۱)، و توالی‌یابی اگزوم، موتاسیون‌های تصادفی در ژنوم سلول‌های سرطانی را شناسایی می‌کند (۲). سپس به منظور تعیین این که کدام موتاسیون‌ها در توالی‌های آمینواسیدی رخ می‌دهد که پپتیدهای متصل شونده به آلل‌های مجموعهٔ سازگاری نسجی (MHC) در آن بیمار را کد می‌کند، از یک الگوریتم کامپیوتری استفاده می‌شود (۳). صحت پپتیدهای نئوآنتی‌ژنیک احتمالی از طریق ارزیابی پاسخ سلول T بیمار به این پپتیدها در in vitro یا از طریق آزمودن اینکه آیا کمپلکس‌های مولتی‌مریک پپتید- MHC می‌توانند به سلول‌های T متصل شوند یا خیر، بررسی می‌شود (۴). این روش برای تولید واکسن‌های توموری شخصی شده (personalized) استفاده شده است. gen, generation; HLA, human leukocyte antigen

vaccines) بوده است (شکل ۱۳-۱۸).

استراتژی‌های واکسیناسیون تومور، ادجوان‌ها و روش‌های تحویل (delivery methods) متنوعی را به کار می‌گیرند.

- مولکول‌های پیش‌التهابی برای افزایش تعداد DCهای فعال شده در محل واکسیناسیون مورد استفاده قرار می‌گیرند. این ادجوان‌ها شامل لیگاندهای TLR، مثل CpG DNA و تقلید کنندگان RNA دورشته‌ای (dsRNA) و سایتوکاین‌هایی نظیر GM-CSF و IL-12 می‌باشند.



شکل ۱۴-۱۸. واکسن‌های سلول دندریتیک. سلول‌های دندریتیک (DCs)، که در in vitro از مونوسیت‌های خون گرفته شده از یک بیمار مبتلا به تومور تولید می‌شوند، با آنتی‌ژن‌های توموری مشخص پالس شده و به بیمار تزریق می‌شوند، جایی که آنها آنتی‌ژن را به سلول‌های T اختصاصی برای آن آنتی‌ژن عرضه و پاسخ ایمنی اختصاصی تومور را تقویت می‌کنند. در سایر روش‌ها، یک ژن کد کننده آنتی‌ژن توموری، و همچنین گاهی اوقات یک سایتوکاین تقویت کنندهٔ پاسخ‌های ایمنی به داخل DCها انتقال داده می‌شود (transfect)، و این سلول‌ها به عنوان واکسن استفاده می‌شوند.

- آنتی‌ژن‌های توموری به فرم واکسن‌های سلول دندریتیک تحویل داده می‌شوند **(شکل ۱۴-۱۸)**. در این رویکرد DCهای تخلیص شده از بیمار، با آنتی‌ژن‌های توموری مجاور (انکوبه) می‌شوند و سپس مجدداً به بیمار تزریق می‌گردند. امروزه یک واکسن مبتنی بر DC، (DC-based vaccine) جهت درمان سرطان پیشرفته پروستات تأیید شده است، اما مؤثر بودن آن در اکثر بیماران ثابت نشده است. چالش‌های تکنیکی واکسن‌های DC این موارد هستند که سلول‌ها باید از هر بیمار گرفته شوند و آنها به تکثیر در کشت سلول نیاز دارند که استاندارد کردن آن مشکل است.
- واکسن‌های DNA و وکتورهای ویروسی کد کننده آنتی‌ژن‌های توموری در حال ارزیابی در کارآزمایی‌های بالینی هستند. اینها احتمالاً بهترین روش جهت القای پاسخ‌های CTL می‌باشند، زیرا آنتی‌ژن‌های کد شده در سیتوزول سلول‌ها نظیر DCها ساخته شده و به طور مؤثری وارد مسیر عرضه آنتی‌ژن با MHC کلاس I می‌شوند.

به طور کلی، نتایج کارآزمایی‌ها با انواع متعدد واکسن‌های توموری یکسان نبوده و به طور کلی خیلی موفقیت‌آمیز نبوده‌اند. برخلاف بسیاری از واکسن‌های استاندارد علیه میکروب‌ها که به طور پیشگیرانه مانع ایجاد عفونت‌ها می‌شوند، واکسن‌های توموری به عنوان درمان‌هایی استفاده می‌شوند که باید در متوقف کردن پیشرفت تومورهایی که از قبل ایجاد شده‌اند مؤثر واقع شوند. اغلب واکسن‌های تومور که تا به امروز بررسی شده‌اند، آنتی‌ژن‌هایی را هدف قرار داده‌اند که معمولاً در یک نوع تومور یکسان در بیماران مختلف مشترک می‌باشد، و این آنتی‌ژن‌ها معمولاً آنتی‌ژن‌های تمایزی هستند که بر سطح سلول‌های طبیعی بافتی که سرطان از آن منشأ می‌گیرد نیز بیان می‌شوند. واکسن‌هایی که از چنین آنتی‌ژن‌هایی استفاده می‌کنند، به طور کلی موفق نبوده‌اند، احتمالاً به دلیل این که آنتی‌ژن‌های موجود در سلول‌های طبیعی، تحمل القا می‌کنند که به منظور ایجاد ایمنی مؤثر ضد توموری باید بر آن غلبه شود.

گسترش تومورهای القاءشده توسط ویروسها را می‌توان با واکسیناسیون پیش‌گیری کننده با آنتی‌ژن‌های ویروسی یا ویروسهای زندهٔ ضعیف‌شده کاهش داد. همان‌طور که پیشتر اشاره شد، واکسن‌های HPV، بروز ضایعات پیش‌بدخیمی و سرطانی ایجاد شده توسط HPV در سرویکس را کاهش می‌دهد. این رویکرد به طور گسترده‌ای در کاهش بروز تومورهای بدخیم خونی ناشی از ویروس لوسمی (feline leukemia) در گربه‌ها و در پیشگیری از لنفوم ایجاد شده توسط ویروس هرپس در جوجه‌ها که بیماری مارک

(Marek's disease) نامیده می‌شود، موفقیت‌آمیز بوده است.

رویکردهای دیگر برای تحریک ایمنی ضد تومور

چندین رویکرد اضافی با موفقیت‌های متفاوت، برای تقویت ایمنی میزبان علیه تومورها استفاده شده است.

درمان با استفاده از سایتوکاین‌ها

بیماران سرطانی می‌توانند با سایتوکاین‌های محرک تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T و سلول‌های NK درمان شوند. این سایتوکاین‌ها می‌توانند موجب افزایش فعال‌شدن DCها و سلول‌های T اختصاصی تومور خصوصاً CTLهای $CD8^+$ شوند. بسیاری از سایتوکاین‌ها، دارای پتانسیل القای پاسخ‌های التهابی غیراختصاصی نیز می‌باشند که چنین پاسخ‌هایی هم می‌توانند فعالیت ضد توموری داشته باشند. بزرگ‌ترین تجربه بالینی، تجویز داخل وریدی IL-2 با دوز بالا می‌باشد، که پاسخ قابل اندازه‌گیری پس‌رفت تومور را در ۱۰٪ بیماران مبتلا به ملانومای پیشرفته و کارسینوم سلول کلیوی القاء کرده است و اکنون به عنوان یک درمان تأیید شده در این سرطان‌ها مطرح می‌باشد. با این وجود، استفاده از IL-2 با دوز بالا، محدودیت دارد زیرا منجر به تولید مقادیر توکسیک سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF و IFN-γ می‌شود که می‌تواند بر اندوتلیال عروق و سایر سلول‌ها اثر نموده و منجر به سندرم نشت عروقی وخیم گردد.

IFN-α درمان تأیید شده‌ای برای سرطان‌های متعددی، شامل ملانومای بدخیم، لوسمی‌ها و لنفوماهای خاص، و سارکوم کاپوسی مرتبط با ایدز می‌باشد. مکانیسم‌های ضد نئوپلاستیک IFNα احتمالاً شامل مهار تکثیر سلول‌های تومور، افزایش فعالیت سایتوتوکسیک سلول‌های NK و افزایش بیان MHC کلاس I بر روی سلول‌های توموری می‌باشد، که آنها را به مرگ توسط CTLها مستعدتر می‌کند.

سایتوکاین‌های دیگر نظیر TNF و IFN-γ عوامل ضد توموری مؤثری در مدل‌های حیوانی هستند ولی به علت عوارض جانبی بسیار سمی، کاربرد آنها در بیماران محدود می‌باشد. فاکتورهای رشد خونساز نظیر GM-CSF و G-CSF در برنامه‌های درمان سرطان برای کوتاه‌کردن دوره‌های نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی بعد از شیمی درمانی یا پیوند مغز استخوان اتولوگ به کار می‌روند.

ویروس‌های انکولیتیک (oncolytic)

ویروس‌های انکولیتیک، ویروس‌های تغییر ژنتیک یافته‌ای هستند که به طور انتخابی در سلول‌های سرطانی تکثیر شده و موجب مرگ به واسطهٔ لیز (lytic death) این سلول‌ها می‌شوند و با انجام این کار منجر به ایجاد پاسخ‌های CTL اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های توموری که آزاد شده‌اند، می‌گردند. اولین ویروس انکولیتیک که برای استفاده در بالین تأیید شد talimogene laherparepvec (TVEC) برای درمان ملانومای متاستاتیک می‌باشد. TVEC یک ویروس هرپس سیمپلکس (herpes simplex) می‌باشد، که به منظور افزایش لیز سلولی القاءشده توسط ویروس و کاهش عفونت مزمن اعصاب، ژن‌هایی در آن حذف شده‌اند. به علاوه، ژن کدکنندهٔ مهارکنندهٔ TAP حذف شده است، بنابراین مسیر عرضهٔ آنتی‌ژن MHC کلاس I در سلول‌های آلوده افزایش می‌یابد، و یک ژن کدکنندهٔ GM-CSF اضافه شده است که تجمع DC در ریزمحیط توموری را افزایش می‌دهد. TVEC مستقیماً درون محل‌های تومور توپر تزریق می‌شود اما پاسخ‌های CTL ضد توموری را حتی در محل‌های دور از محل تزریق افزایش می‌دهد، که گواه آن است که ویروس انکولیتیک، ایمنی ضد توموری سیستمیک ایجاد می‌کند. کارآزمایی‌های بالینی به منظور ارزیابی اثربخشی TVEC بر روی انواع دیگر تومور در حال انجام هستند، و سایر ویروس‌های انکولیتیک در حال توسعه هستند.

محرک‌های التهابی غیراختصاصی

پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها را می‌توان با تجویز موضعی مواد التهابی یا با درمان سیستمیک توسط فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت‌ها تحریک نمود.

یکی از قدیمی‌ترین نمونه‌های ایمونوتراپی تومور توسط William Coley پزشک قرن نوزدهم انجام شده است، کسی که بیماران سرطانی خود را با عصاره‌های باکتری‌های مرده، به اصطلاح "Coley's toxin" درمان می‌کرد. این روش می‌توانست به طور متناوب موفق باشد که دلیل آن القای پاسخ‌های ذاتی قوی بود که منجر به تولید TNF و دیگر

سایتوکاین‌هایی می‌شد که التهاب حادی را ایجاد می‌کرد و سلول‌های توموری را می‌کشت. سالهاست که از تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی بیماران مبتلا به تومور با تزریق مواد التهابی نظیر باسیل کشته شده کالمت ـ گرین (BCG) در نواحی رشد تومور استفاده شده است. مایکوباکتریوم‌های BCG ماکروفاژها را فعال می‌کنند و در نتیجه نابودی سلول‌های توموری توسط ماکروفاژها را افزایش می‌دهند. علاوه بر آن، باکتریها به عنوان ادجوان عمل می‌کنند و پاسخ‌های سلول T در برابر آنتی‌ژن‌های توموری را تحریک می‌نمایند. BCG اینتراوزیکولار هم اکنون جهت درمان سرطان مثانه استفاده می‌شود. درمان‌های سایتوکاینی که قبلاً بحث شد، روشی دیگر جهت افزایش پاسخ‌های ایمنی به شکل غیراختصاصی می‌باشند.

اثر پیوند علیه لوسمی

در بیماران مبتلا به لوسمی که توسط پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSC) آلوژن درمان می‌شوند، حضور سلول‌های T و سلول‌های NK در مادهٔ حاوی HSC (HSC inoculum)، می‌تواند در از بین بردن تومور مشارکت کند. این اثر پیوند علیه لوسمی به واسطه سلول‌های T، علیه مولکول‌های موجود بر سطح سلول‌های خونساز میزبان نظیر سلول‌های لوسمیک که توسط سلول‌های T تجویز شده به عنوان بیگانه شناسایی می‌شوند، عمل می‌کند. سلول‌های NK دهنده به سلول‌های توموری پاسخ می‌دهند زیرا تومورها می‌توانند میزان کمی از مولکول‌های MHC کلاس I را بارز کنند، یا آنها آلل‌های MHC کلاس Iای را بیان می‌کنند که توسط سلول‌های NK دهنده شناسایی نمی‌شوند. به یاد بیاورید که به طور طبیعی شناسایی MHC کلاس I خودی، مهارکننده فعال‌شدن سلول‌های NK می‌باشد (فصل ۴ را ببینید). چالش موجود در کاربرد این درمان برای بهبود پی‌آمد بالینی، کاهش دادن بیماری خطرناک پیوند علیه میزبان است که به وسیله سلول‌های T دهنده مشابهی، ایجاد می‌شود (فصل ۱۷ را ببینید).

پیشرفت‌های قابل توجه اخیر در ایمونوتراپی سرطان این امید را می‌دهد که مراقبت از بیماران با این بیماری‌های وحشتناک به طور چشمگیری تغییر کند. موفقیت بلوکه کردن نقاط کنترلی برای بسیاری از تومورهای توپر و تزریق سلول CAR-T برای بدخیمی‌های هماتولوژیک، رشتهٔ ایمونولوژی تومور را احیا کرده است. اگرچه محدودیت‌ها و مشکلات وجود دارند، با تلاش‌های فراوانی که در این رشته می‌شود، احتمالاً پیشرفت‌های آتی با سرعت اتفاق خواهند افتاد.

خلاصه

- تومورها آنتی‌ژن‌هایی را بروز می‌دهند که به وسیلهٔ سیستم ایمنی مورد شناسایی قرار می‌گیرند، ولی اکثر تومورها پاسخ‌های سیستم ایمنی را سرکوب می‌کنند یا خاصیت ایمنی‌زایی ضعیفی دارند و پاسخ‌های ایمنی اغلب در جلوگیری از رشد تومورها شکست می‌خورند. با این وجود سیستم ایمنی را می‌توان به منظور درمان تحریک کرد تا به طور مؤثری تومورها را از بین ببرد.
- آنتی‌ژن‌های توموری که به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) مورد شناسایی قرار می‌گیرند، محرکهای اصلی و نیز اهداف اصلی ایمنی بر علیه تومورها هستند. مهم‌ترین آنتی‌ژن‌های توموری، نئوآنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور هستند که توسط موتاسیون‌های تصادفی در پروتئین‌های سلولی ایجاد می‌شوند، به طوری که می‌توانند به پپتیدهای موتاسیون یافتهٔ متصل به کمپلکس سازگاری نسجی (MHC) پردازش شوند. اما سایر آنتی‌ژن‌های توموری شناخته شده در تحریک سلول‌های T میزبان شامل محصولات انکوژن‌های موتاسیون یافته، پروتئین‌های طبیعی که بروز آنها در تومورها تنظیم نشده یا افزایش یافته است، و آنتی‌ژن‌های ویروس‌های سرطانزا می‌باشند.
- آنتی‌بادی‌هایی که برای آنتی‌ژن‌های سلول‌های توموری ویژگی دارند، برای تشخیص به کار برده می‌شوند و این آنتی‌ژن‌ها اهداف بالقوه‌ای برای درمان با آنتی‌بادی‌ها هستند. این آنتی‌ژن‌ها عبارتند از: آنتی‌ژن‌های اونکوفتال که در حالت طبیعی در دورهٔ جنینی یافت می‌شوند و بروز آنها در برخی از تومورها از کنترل خارج می‌شود، گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای سطحی تغییریافته، و مولکول‌هایی که در حالت طبیعی بر سطح

سلول‌های منشاء تومور یافت می‌شوند و در نتیجه آنتی‌ژن‌های تمایزی انواع سلولی خاصی به شمار می‌روند.

- پاسخ‌های ایمنی که توانایی کشتن سلول‌های توموری را دارند؛ به واسطه CTLها، سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) و ماکروفاژها که احتمالاً توسط سلول‌های T یاریگر اختصاصی آنتی‌ژن توموری فعال شده‌اند، میانجی‌گری می‌شوند. از میان این مکانیسم‌های اجرایی ایمنی نقش CTLها در محافظت افراد در برابر تومورها، به خوبی شناخته شده است.
- تومورها با مکانیسم‌های متعددی از پاسخ‌های ایمنی فرار می‌کنند که شامل کاهش میزان بروز مولکول‌های MHC، رشد انتخابی بیشتر سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های توموری را بروز نمی‌دهند، تولید مواد محلول سرکوبگر ایمنی و درگیر کردن پذیرنده‌های مهاری روی لنفوسیت‌ها توسط بیان لیگاندهای آنها بر روی سلول‌های توموری و القای سلول‌های T تنظیمی می‌باشند. ماکروفاژهای همراه تومور و سلول‌های سرکوبگر با منشأ میلوئید در اکثر تومورهای توپر یافت می‌شوند و قادر به سرکوب ایمنی ضدتومور هستند.
- ایمونوتراپی تومورها شامل رویکردهایی می‌شود که پاسخ‌های ایمنی فعال علیه تومورها یا تأمین عوامل مجری ایمنی اختصاصی تومور را، به منظور فراهم‌کردن ایمنی غیرفعال برای بیماران، افزایش می‌دهند. ایمنی ضد تومور می‌تواند از طریق بلوکه کردن مکانیسم‌های تنظیمی ایمنی نیز افزایش یابد. همچنین برای تحریک فعال پاسخ‌های ایمنی می‌توان از روش‌های واکسیناسیون با سلول‌ها یا آنتی‌ژن‌های توموری و تجویز سیستمیک سایتوکاین‌ها که باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی می‌شوند، استفاده کرد.
- آنتی‌بادی‌های ضد تومور به طور گسترده‌ای در ایمونوتراپی تومور استفاده می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها به مولکول‌هایی بر سطح سلول‌های توموری متصل می‌شوند و مکانیسم‌های اجرایی شامل کمپلمان، سلول‌های NK و فاگوسیت‌ها را برای کشتن تومورها به کار می‌گیرند یا این که آنتی‌بادی‌ها به پذیرنده‌های فاکتور رشد متصل می‌شوند که انتقال سیگنال مورد نیاز برای حفظ رشد سلول توموری را بلوکه می‌کنند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژن توموری، با توکسین‌های شیمی درمانی با رادیوایزوتوپ‌ها نیز کونژوگه شده‌اند، تا این عوامل را به طور ویژه به تومورها برسانند. برخی آنتی‌بادیهای دو اختصاصیتی مهندسی ژنتیک شده به طور همزمان به آنتی‌ژن‌های توموری و پذیرنده‌های فعال‌سازی سطح سلول‌های T متصل می‌شوند.
- درمان با سلول CAR-T یک نوع درمان سرطان می‌باشد که در آن سلول‌های T یک بیمار در ex vivo به منظور بیان یک پذیرندهٔ آنتی‌ژنی هیبرید (پذیرندهٔ آنتی‌ژنی کایمریک [CAR]) به گونه‌ای مهندسی می‌شوند که از طریق دومین‌های متغیر (V) آنتی‌بادی یک آنتی‌ژن توموری را شناسایی کنند و از طریق موتیف‌های سیتوپلاسمی پذیرندهٔ سلول T و پذیرندهٔ کمک تحریکی، انتقال سیگنال را انجام دهند. سلول‌های CAR-T، سپس به بیمار مبتلا به سرطان بازگردانده می‌شوند، جایی که آنها توسط آنتی‌ژن‌های توموری فعال می‌شوند و سلول‌های توموری را از بین می‌برند. درمان با سلول CAR-T در درمان برخی تومورهای خونساز مؤثر بوده است.
- بلوکه‌کردن نقاط کنترلی ایمنی، یک روش ایمونوتراپی تومور می‌باشد که در آن آنتی‌بادی‌های با عملکرد بلوکه کنندگی علیه پذیرنده‌های مهاری سطح سلول‌های T یا لیگاندهای آنها شامل PD-1 (پروتئین مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده- ۱)، PD-L1 (لیگاند PD-1) و CTLA4 (آنتی‌ژن لنفوسیت T سایتوتوکسیک ۴) و به منظور حذف توقف فعال‌سازی لنفوسیت‌ها تجویز می‌شوند و بنابراین موجب پیشبرد ایمنی ضد توموری توسط سلول‌های T میزبان که اختصاصی آنتی‌ژن‌های توموری هستند و قبل از این مهار شده بودند، می‌شوند. بلوکه‌کردن نقاط کنترلی به طور گسترده‌ای برای درمان انواع زیادی از سرطان‌ها تأیید شده است.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Immune Responses to Tumors

General

Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Progr Exp Tumor Res.* 1970;13:1–27.

Egen JG, Ouyang W, Wu LC. Human anti-tumor immunity: insights from immunotherapy clinical trials. *Immunity.* 2020;152:36–54.

Tumor Antigens

Schumacher TL, Hacohen N. Neoantigens encoded in the cancer genome. *Curr Opin Immunol.* 2016;41:98–103.

Ward JP, Gubin MM, Schreiber RD. The role of neoantigens in naturally occurring and therapeutically induced immune responses to cancer. *Adv Immunol.* 2016;130:25–74.

Effector Mechanisms

Ahrends T, Borst J. The opposing roles of CD4(+) T cells in antitumour immunity. *Immunology.* 2018;154:582–592.

Borst J, Ahrends T, Babala N, et al. CD4(+) T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:635–647.

Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:671–688.

DeNardo DG, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:369–382.

Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 2014;41:49–61.

Sharonov GV, Serebrovskaya EO, Yuzhakova DV, et al. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:294–307.

Tumor Evasion of Immune Responses

Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541:321–330.

Dysthe M, Parihar R. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1224:117–140.

Jayakumar A, Bothwell ALM. Functional diversity of myeloid-derived suppressor cells: the multitasking hydra of cancer. *J Immunol.* 2019;203:1095–1103.

O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16:151–167.

Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell.* 2015;27:462–472.

Tumor Immunotherapy

General

Demaria O, Cornen S, Daeron M, et al. Harnessing innate immunity in cancer therapy. *Nature.* 2019;574:45–56.

Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity.* 2020;52:17–35.

Waldmann AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020;May 20:1–18.

Immune Checkpoint Blockade

Fritz JM, Lenardo MJ. Development of immune checkpoint therapy for cancer. *J Exp Med.* 2019;216:1244–1254.

Kalbasi A, Ribas A. Tumor-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:25–39.

Keenan TE, Burke KP, Van Allen EM. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019;25:389–402.

*Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 1996;271:1734–1736. *(The first demostration in mice that immune checkpoint blockade can enhance antitumor T cell responses, which led to clinical trials and approval of anti-CTLA-4 treatment for cancer patients. James Allison was awarded the 2018 Nobel Prize [see* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/allison/lecture) and Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192:1027–1034. *(Honjo received the Nobel Prize for the discovery of PD-1 as an inhibitory receptor of T cells and the use of PD-1 blockade in cancer immunotherapy. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/honjo/lecture.)

Patel SA, Minn AJ. Combination cancer therapy with immune checkpoint blockade: mechanisms and strategies. *Immunity.* 2018;48:417–433.

Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378:158–168.

Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015;373:1490–1492.

Wolchok J. Putting the immunologic brakes on cancer. *Cell.* 2018;175:1452–1454.

Adoptive T Cell Therapy

Brightman SE, Naradikian MS, Miller AM, Schoenberger SP. Harnessing neoantigen specific CD4 T cells for cancer immunotherapy. *J Leukocyte Biol.* 2020;107:625–633.

Brown CE, Mackall CL. CAR T cell therapy: inroads to response and resistance. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:73–74.

June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR-T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018;359:1361–1365.

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med.* 2018;379:64–73.

Majzner RG, Mackall CL. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med.* 2019;25:1341–1355.

Singh AK, McGuirk JP. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. *Lancet Oncol.* 2020;21:e168–e178.

Stroncek DF, Reddy O, Highfill S, Panch SR. Advances in T-cell immunotherapies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33:825–837.

Yamamoto TN, Kishton RJ, Restifo NP. Developing neoantigen-targeted T cell-based treatments for solid tumors. *Nat Med.* 2019;25:1488–1499.

Vaccines and Oncolytic Viruses

Bommareddy PK, Shettigar M, Kaufman HL. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:498–513.

Finn OJ. The dawn of vaccines for cancer prevention. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:183–194.

Sahin U, Tureci O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science.* 2018;359:1355–1360.

Vormehr M, Tureci O, Sahin U. Harnessing tumor mutations for truly individualized cancer vaccines. *Annu Rev Med.* 2019;70:395–407.

Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:7–24.

Antibodies

Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2016;17:e254–e262.

Trabolsi A, Arumov A, Schatz JH. T cell-activating bispecific antibodies in cancer therapy. *J Immunol.* 2019;203:585–592.



فصل ۱۹

اختلالات ازدیاد حساسیت

علل بیماری‌های ازدیاد حساسیت ۶۴۴
مکانیسم‌ها و طبقه‌بندی واکنش‌های ازدیاد حساسیت ۶۴۵
بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های آنتی‌ژن- آنتی‌بادی ۶۴۶
بیماری‌های ایجاد شده به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های تولیدشده علیه آنتی‌ژن‌های ثابت سلولی و بافتی ۶۴۸
بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی ۶۴۹
بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T ۶۵۳
بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ التهاب با واسطهٔ سایتوکاین ۶۵۴
بیماری‌های ایجاد شده توسط لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک ۶۵۸
رویکردهای درمانی برای بیماری‌های ایمونولوژیک ۶۵۹
بیماری‌های ایمونولوژیک انتخابی: پاتوژنز و راهبردهای درمانی ۶۶۱
لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE): نمونه اصلی بیماری با واسطه کمپلکس ایمنی ۶۶۲
آرتریت روماتوئید (RA) ۶۶۴
مالتیپل اسکلروزیس ۶۶۶
دیابت نوع ۱ ..... ۶۶۸
بیماری التهابی روده ۶۶۹
بیماری سلیاک ۶۷۱
پسوریازیس ۶۷۱
خلاصه ۶۷۲

سیستم ایمنی نقش مهمی در دفاع میزبان علیه عفونت‌های میکروبی دارد، اما پاسخ‌های ایمنی قادر به ایجاد آسیب بافتی و بیماری نیز هستند. بیماری‌های ناشی از پاسخ‌های ایمنی را **بیماری‌های ازدیاد حساسیت** (hypersensitivity diseases) می‌نامند. این اصطلاح از تعریف بالینی ایمنی که به عنوان «حساسیت» یاد می‌شود، سرچشمه می‌گیرد و براساس این مشاهده بوده است که هر فردی در معرض یک آنتی‌ژن قرار گرفته باشد در برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن واکنش مشخصی ایجاد می‌کند یا نسبت به آن «حساس» می‌شود. بنابراین واکنش‌های پاتولوژیک، آسیب‌زا و بیش از حد، ازدیاد حساسیت نامیده می‌شوند. به طور طبیعی، پاسخ ایمنی، ارگانیسم‌های عفونی را بدون آسیب جدی به بافت‌های میزبان حذف می‌کند. ولی گاهی این پاسخ‌ها به میزان کافی کنترل نمی‌شوند، یا به صورت نامناسب به سمت بافت‌های میزبان هدف‌گیری می‌شوند یا توسط میکروارگانیسم‌های هم‌زیست (commensal) یا آنتی‌ژن‌های محیطی که معمولاً بی‌ضرر هستند، ایجاد می‌شوند. در این موارد پاسخی که در حالت طبیعی سودمند است، سبب بیماری می‌شود.

در این فصل، پاتوژنز انواع مختلف واکنش‌های ازدیاد حساسیت را با تأکید بر مکانیسم‌های اجرایی دخیل در آسیب بافتی شرح خواهیم داد. با توجه مختصری به درمان بیماری‌های ایمونولوژیک و مثال‌هایی از بیماری‌هایی که اصول مهم را نشان می‌دهند، بحث را خاتمه می‌دهیم.

علل بیماری‌های ازدیاد حساسیت

واکنش‌های ازدیاد حساسیت ممکن است علیه انواع مختلفی از آنتی‌ژن‌ها اختصاصی باشد.

- ***واکنش‌های علیه آنتی‌ژن‌های خودی: خودایمنی.*** شکست مکانیسم‌های طبیعی تحمل به خود منجر به واکنش‌های سلول B و T علیه سلول‌ها و بافت‌های خودی می‌شود که **خودایمنی** نام دارد (فصل ۱۵ را ببینید) و این بیماری‌های ایجاد شده در اثر این واکنش‌ها به عنوان **بیماری‌های خودایمن** نامیده می‌شوند. تخمین زده می‌شود که حداقل ۵ درصد از جمعیت کشورهای با درآمد بالا به بیماری‌های خودایمن مبتلا هستند و بروز این اختلالات در حال افزایش است. بسیاری از این بیماری‌ها در خانم‌ها، بیش از آقایان دیده می‌شوند. مکانیسم‌های اساسی این سوءگیری جنسیتی هنوز مبهم است. بیماری‌های خودایمن، مزمن و ناتوان‌کننده هستند و بار اقتصادی و پزشکی بالایی دارند. اگرچه این اختلالات در گذشته نسبت به درمان مقاوم بودند، اما از دهه ۱۹۹۰ بسیاری از رویکردهای مؤثر جدید براساس پیشرفت‌های علمی در ایمنی‌شناسی به وجود آمدند. مکانیسم‌های خودایمنی در فصل ۱۵ مورد بحث قرار گرفتند. در این فصل ما به بیماری‌های خودایمن مختلف اشاره می‌کنیم تا نشان دهیم چگونه خودایمنی می‌تواند بیماری ایجاد کند.
- ***واکنش‌ها علیه میکروب‌ها.*** پاسخ‌های ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های میکروبی در صورت بیش از حد بودن واکنش‌ها، و یا اگر میکروب‌ها به طور غیرمعمول در برابر حذف‌شدن مقاوم باشند و از این رو عفونت‌ها پایدار باشند، احتمالاً بیماری ایجاد می‌کنند. پاسخ‌های مداوم سلول T بر ضد میکروب‌های پایدار ممکن است به التهاب و گاهی به تشکیل گرانولوما بیانجامند؛ که این علت آسیب بافتی در سل و برخی عفونت‌های مزمن دیگر است. اگر آنتی‌بادی‌ها بر علیه آنتی‌ژن‌های میکروبی تولید شوند، این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به آنتی‌ژن‌ها متصل گردند تا کمپلکس‌های ایمنی را ایجاد کنند که در بافت‌ها رسوب نموده و التهاب ایجاد می‌نمایند. به طور نادر، آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T بر ضد یک میکروب می‌توانند با بافت میزبان واکنش متقاطع داده و باعث آسیب به بافت‌های میزبان شوند. در برخی بیماری‌های درگیرکننده دستگاه گوارش (به نام بیماری التهابی روده)، ممکن است پاسخ ایمنی بر ضد باکتری‌های کومنسال که به طور طبیعی در روده زندگی می‌کنند و ضرری ندارند، ایجاد شود. گاهی اوقات مکانیسم‌هایی که پاسخ ایمنی به کار می‌برد تا یک میکروب پاتوژن را ریشه‌کن نماید، نیاز به کشتن سلول‌های آلوده دارد و بنابراین موجب آسیب به بافت میزبان می‌شود. به عنوان مثال، در عفونت ویروسی هپاتیت B، ویروسی که سلول‌های کبدی را آلوده می‌سازد، سایتوپاتیک (آسیب‌رسان به سلول) نیست اما سیستم ایمنی آن را به عنوان بیگانه شناسایی می‌کند. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) تلاش می‌کنند تا سلول‌های آلوده را حذف کنند و این پاسخ ایمنی طبیعی به سلول‌های کبدی آسیب می‌رساند. این نوع از واکنش ایمنی ازدیاد حساسیت محسوب نمی‌شود.
- ***واکنش‌ها علیه آنتی‌ژن‌های محیطی غیرمیکروبی.*** بسیاری از افراد سالم در برابر مواد محیطی شایع که معمولاً بی‌ضرر هستند، واکنش نشان نمی‌دهند، اما ۲۰٪ یا بیشتر جمعیت به‌صورت غیرطبیعی به یکی یا بیشتر از این مواد پاسخ می‌دهند. این افراد، آنتی‌بادی از نوع ایمونوگلبولین E (IgE) تولید می‌کنند که موجب بیماری‌های آلرژیک می‌شود (فصل ۲۰ را ببینید). برخی‌افراد به آنتی‌ژن‌های محیطی و مواد شیمیایی که با پوست در تماس هستند حساس می‌شوند و واکنش‌های سلول T را به وجود می‌آورند که منجر به التهاب باواسطهٔ سایتوکاین شده و حساسیت تماسی را ایجاد می‌کنند. واکنش‌های ایمونولوژیک ایدیوسینکراتیک (Idiosyncratic) بر علیه داروهای درمانی نیز یک مشکل بالینی مکرر می‌باشد.

در تمامی این وضعیت‌ها، مکانیسم‌های آسیب بافتی مشابه مکانیسم‌هایی هستند که به طور طبیعی پاتوژن‌های عفونی را حذف می‌کنند. این مکانیسم‌ها شامل پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو بوده که فاگوسیت‌ها، آنتی‌بادی‌ها، لنفوسیت‌های T، ماست‌سل‌ها، لنفوسیت‌های دیگر و

جدول ۱-۱۹. طبقه‌بندی بیماری‌های ازدیاد حساسیت

نوع ازدیاد حساسیت	مکانیسم‌های ایمنی پاتولوژیک	مکانیسم‌های آسیب بافتی و بیماری
ازدیاد حساسیت زودرس: نوع I	آنتی‌بادی IgE و سلول‌های Th2	ماست‌سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و واسطه‌های آنها (آمین‌های وازواکتیو، واسطه‌های لیپیدی، آنزیم‌های پروتئولیتیک، سایتوکاین‌ها)
با واسطهٔ آنتی‌بادی: نوع II	آنتی‌بادی‌های IgM، IgG بر ضد آنتی‌ژن‌های سطح سلول یا ماتریکس خارج سلولی	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز سلول‌ها فراخوانی باواسطهٔ کمپلمان و پذیرنده Fc و فعال‌سازی لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها) اختلالات در عملکرد سلولی برای مثال سیگنال‌رسانی پذیرنده هورمونی، مسدود شدن پذیرنده نوروترانسمیتر
با واسطهٔ کمپلکس ایمنی: نوع III	کمپلکس‌های ایمنی تشکیل شده از آنتی‌ژن‌های در گردش و آنتی‌بادی‌های IgM و IgG	رسوب در دیواره عروق خونی و بافت‌ها فراخوانی با واسطهٔ کمپلمان و پذیرنده Fc و فعال‌سازی لکوسیت‌ها
با واسطهٔ سلول T: نوع IV	۱. سلول‌های $TCD4^+$ (سلول‌های Th1 و Th17) ۲. سلول‌های $CTL\ CD8^+$	۱. التهاب و فعال‌شدن ماکروفاژ با واسطه سایتوکاین ۲. کشتن مستقیم سلول هدف، التهاب با واسطه سایتوکاین

واسطه‌های التهاب می‌باشند. اشکال در بیماری‌های ازدیاد حساسیت این است که پاسخ ایمنی به طور مناسب کنترل نمی‌شود و یا اینکه این پاسخ‌ها به سمت بافت‌های طبیعی هدف‌گیری می‌شوند. به دلیل این که حذف محرک برای این پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی، اغلب غیرممکن است (برای مثال آنتی‌ژن‌های خودی، میکروب‌های کومنسال و آنتی‌ژن‌های محیطی) و سیستم ایمنی حلقه‌های فیدبک مثبت متعددی (مکانیسم‌های تقویتی) دارد، هنگامی که پاسخ ایمنی پاتولوژیک شروع می‌شود، کنترل یا خاتمه آن مشکل است. بنابراین، این بیماری‌های ازدیاد حساسیت تمایل به مزمن‌شدن و پیشرفت دارند و جزء چالش‌های درمانی در طب بالینی محسوب می‌شوند.

در موارد بالینی، به طور کلی واژه ازدیاد حساسیت (hypersensitivity) جهت توصیف پاسخ‌های ایمنی آسیب‌رسان علیه آنتی‌ژن‌های بیگانه (مانند آنتی‌ژن‌های محیطی، داروها، میکروب‌ها) به کار برده می‌شود. با این وجود، ما در این مباحث تمامی علل واکنش‌های ایمنی آسیب‌رسان را در نظر می‌گیریم و بر مکانیسم‌های پاتوژنیک رایج بیشتر تأکید می‌کنیم.

مکانیسم‌ها و طبقه‌بندی واکنش‌های ازدیاد حساسیت

بیماری‌های ازدیاد حساسیت معمولاً بر طبق نوع پاسخ ایمنی و مکانیسم‌های اجرایی مسئول آسیب سلولی و بافتی طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۱-۱۹). این مکانیسم‌ها شامل مواردی هستند که برخی عمدتاً به آنتی‌بادی‌ها وابسته هستند و سایرین بیشتر به سلول‌های T وابسته هستند، اگرچه اغلب هر دو نوع ایمنی هومورال و سلولی به طور همزمان وجود داشته و در آسیب بافتی در بسیاری از بیماری‌های ازدیاد حساسیت شرکت می‌کنند.

- **ازدیاد حساسیت زودرس (ازدیاد حساسیت نوع I)** توسط آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های محیطی به وجود می‌آید و شایع‌ترین نوع بیماری ازدیاد حساسیت می‌باشد و به طور جداگانه در فصل ۲۰ مورد بحث قرار می‌گیرد. بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس

به طور شایع آلرژی یا آتوپی نامیده می‌شوند و نمونه‌هایی از بیماری‌هایی هستند که با فعال‌شدن سلول‌های Th2 تولید کننده IL-4، IL-5 و IL-13 و تولید آنتی‌بادی‌های IgE ایجاد می‌شوند که ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها را تحریک کرده و التهاب را القا می‌کنند.

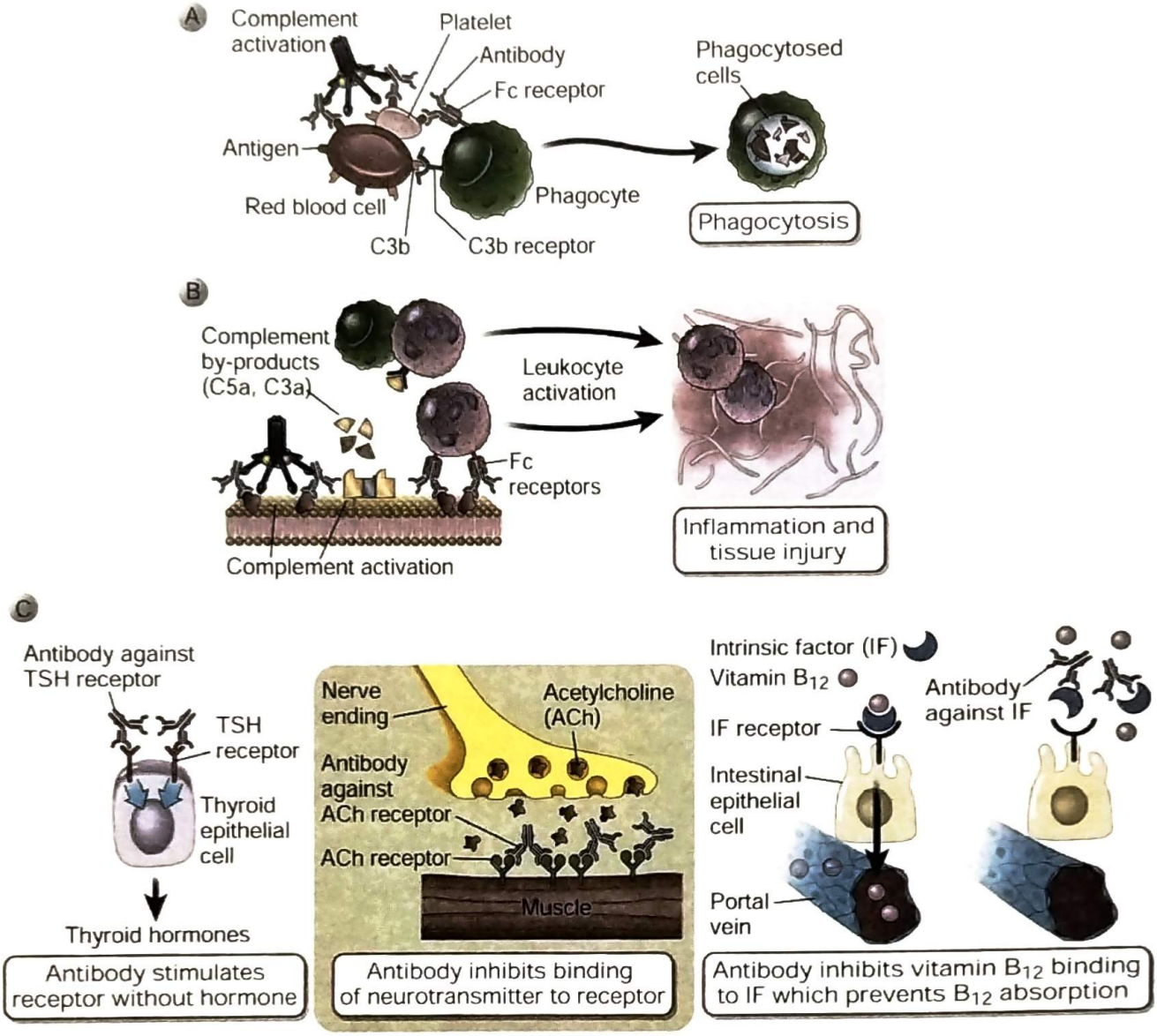
- **ازدیاد حساسیت با واسطه آنتی‌بادی (تیپ II)** آنتی‌بادی‌های IgG و IgM اختصاصی آنتی‌ژن‌های سطحی سلول یا آنتی‌ژن‌های ماتریکس خارج سلولی می‌توانند به واسطهٔ فعال‌کردن سیستم کمپلمان، مورد هدف قرار دادن سلول‌ها برای فاگوسیتوز توسط لکوسیت‌ها، فراخوانی سلول‌های التهابی و تداخل با عملکردهای طبیعی سلول، آسیب بافتی ایجاد کنند.
- **ازدیاد حساسیت با واسطه کمپلکس ایمنی (تیپ III).** آنتی‌بادی‌های IgM و IgG اختصاصی آنتی‌ژن‌های محلول در خون، کمپلکس‌هایی را با آنتی‌ژن‌ها تشکیل می‌دهند و سپس این کمپلکس‌ها ممکن است در دیواره‌های عروق خونی در بافت‌های مختلف رسوب کنند و باعث التهاب، ترومبوز و آسیب بافتی شوند.
- **ازدیاد حساسیت با واسطه سلول T (تیپ IV).** در این اختلالات، آسیب بافتی می‌تواند مربوط به لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$ باشد که سایتوکاین‌های القاکنندهٔ التهاب را ترشح می‌کنند یا مربوط به $CTL\ CD8^+$ باشد که سلول‌های هدف را می‌کشند.

این طبقه‌بندی به این جهت مفید است که انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی پاتولوژیک، الگوهای متفاوت آسیب بافتی را نشان می‌دهند و احتمالاً در ویژگی بافتی خود متفاوتند. در نتیجه، مکانیسم‌های ایمونولوژیک مختلف، اختلالاتی با خصوصیات بالینی و پاتولوژیک مجزا ایجاد می‌کنند. با این وجود، بیماری‌های ایمونولوژیک در انسان‌ها اغلب پیچیده هستند و توسط ترکیبی از پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول و هومورال و مکانیسم‌های اجرایی متعدد ایجاد می‌شوند. این پیچیدگی با فرض این که یک آنتی‌ژن منفرد می‌تواند به صورت طبیعی هم پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول و هم هومورال را تحریک کند که در آنها انواع مختلف سلول‌های T اجرایی و آنتی‌بادی‌ها تولید می‌شوند، تعجب‌آور نیست. در بحث‌های بعدی، ما توصیف‌هایی را مورد استفاده قرار می‌دهیم که عمدتاً مکانیسم‌های پاتوژنیک را به جای نامگذاری‌های عددی انواع مختلف اختلالات ازدیاد حساسیت، که کمتر آگاهی دهنده می‌باشند، شناسایی می‌کنند.

بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی

بیماری‌های ایجادشده با واسطهٔ آنتی‌بادی‌ها، یا به وسیله آنتی‌بادی‌هایی که به آنتی‌ژن‌ها روی سلول‌های خاص یا بافت‌های خارج سلولی متصل می‌شوند و یا توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که در گردش خون تشکیل شده و در دیوارهٔ رگها رسوب می‌کنند، به وجود می‌آیند. آنتی‌بادی‌هایی که علیه آنتی‌ژن‌های سلولی یا بافتی تولید می‌شوند بیماری‌هایی ایجاد می‌کنند که در آن سلول‌ها یا بافت‌های حاوی این آنتی‌ژن‌ها دچار آسیب ایمونولوژیک شده و در نتیجه چنین بیماری‌هایی اغلب اختصاصی اندام‌ها هستند و سیستمیک نمی‌باشند. در مقابل تظاهرات بیماری‌های ایجادشده به وسیله کمپلکس‌های ایمنی بازتابی از محل رسوب کمپلکس ایمنی بوده و منشأ سلولی آنتی‌ژن را تعیین نمی‌کنند. بنابراین، بیماری‌های کمپلکس ایمنی تمایل به سیستمیک شدن و درگیری بافت‌ها و اعضای متعدد را دارند.

برای اثبات اینکه یک بیماری خاص به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شود، باید نشان داد که می‌توان با انتقال انتخابی ایمونوگلبولین خالص شده از خون یا بافت‌های درگیر افراد مبتلا به بیماری، در یک حیوان طبیعی ضایعات را ایجاد کرد. گاهی یک تجربهٔ طبیعی را می‌توان در کودکانی که از مادران مبتلا به بیماری‌های با واسطهٔ آنتی‌بادی متولد شده‌اند، مشاهده نمود. این نوزادان ممکن است به دلیل عبور آنتی‌بادی‌ها از طریق جفت، به طور موقت بیماری را بروز دهند. به هر حال، در شرایط بالینی تشخیص بیماری‌های ایجادشده به وسیله آنتی‌بادی‌ها یا کمپلکس‌های ایمنی، براساس ردیابی آنتی‌بادی‌ها یا کمپلکس‌های ایمنی در گردش خون یا رسوب آنها در بافت‌ها، و نیز شباهت‌های بالینی ـ پاتولوژیک با بیماری‌های تجربی که دخالت آنتی‌بادی‌ها در ایجاد آنها با آزمایشات انتقال



شکل ۱-۱۹. مکانیسم‌های اجرایی بیماری‌های با واسطهٔ آنتی‌بادی. **A.** اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز. آنتی‌بادی‌ها سلول‌ها را اپسونیزه نموده و سبب فعال‌شدن کمپلمان و به‌وجودآمدن فرآورده‌های کمپلمان می‌شوند که آنها هم سلول‌ها را اپسونیزه کرده و فاگوسیتوز سلول‌ها را از طریق پذیرنده‌های Fc و C3b فاگوسیت‌ها موجب می‌شوند. **B.** التهاب. آنتی‌بادی‌ها با اتصال به پذیرنده‌های Fc یا از طریق فعال‌کردن کمپلمان و در نتیجه آزادسازی محصولات فرعی که برای لکوسیت‌ها کموتاکتیک هستند، موجب فراخوانی لکوسیت‌ها می‌شوند. **C.** اختلالات عملکردی آنتی‌بادی‌هایی که برای پذیرنده‌های سطح سلولی هورمون‌ها، نوروترانسمیترها یا پروتئین‌های ترشحی ویژگی دارند، بافیزیولوژی طبیعی مداخله می‌کنند. برای مثال در بیماری گریوز (ستون سمت چپ) اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پذیرنده‌های هورمون محرک تیروئید (TSH) در غده تیروئید، فعالیت این پذیرنده‌ها را حتی در غیاب TSH تحریک می‌کند که باعث آزادسازی بیش از حد هورمون تیروئید می‌گردد (هایپرتیروئیدیسم). در میاستنی‌گراویس (سمت راست)، اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پذیرنده استیل‌کولین بر روی سلول‌های عضله، عملکرد استیل‌کولین را مهار کرده و منجر به فلج می‌گردند. در آنمی پرنیسیوز خودایمن (سمت راست) آنتی‌بادی‌های ضد فاکتور داخلی با جذب ویتامین B_{12} مداخله کرده و منجر به نقصی می‌شوند که خون‌سازی را مختل کرده و باعث آنمی می‌شود.

انتخابی ثابت شده است، می‌باشد.

بیماری‌های ایجاد شده به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های تولیدشده علیه آنتی‌ژن‌های ثابت سلولی و بافتی

بیماری‌های ایجاد شده به واسطه آنتی‌بادی‌ها به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌هایی ایجاد می‌شوند که به آنتی‌ژن‌های روی سلول‌های خاصی یا در بافت‌های خارج سلولی متصل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های بافتی با سه مکانیسم اصلی بیماری ایجاد می‌کنند (شکل ۲-۱۹).

- ***اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز*** (شکل ۱A-۱۹). آنتی‌بادی‌هایی که به آنتی‌ژن‌های سطحی بر روی سلول‌های در گردش متصل می‌شوند، ممکن است سلول‌ها را اپسونیزه کرده، و یا سیستم کمپلمان را فعال نمایند و این امر می‌تواند منجر به تولید پروتئین‌های کمپلمان شود که سلول‌ها را اپسونیزه می‌نمایند. این سلول‌های اپسونیزه شده توسط فاگوسیت‌ها بلعیده و نابود می‌شوند. این فاگوسیت‌ها، پذیرنده‌هایی برای قسمت Fc آنتی‌بادی‌های IgG و پذیرنده‌هایی برای پروتئین‌های کمپلمان بارز می‌کنند. مکانیسم اصلی تخریب سلولی در آنمی همولیتیک خودایمن و پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن بدین شکل می‌باشد که به ترتیب آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها منجر به اپسونیزاسیون و پاکسازی این سلول‌ها از جریان خون می‌شوند. برداشت طحال (splenectomy) در این بیماری‌ها مفید است چرا که طحال یک اندام مهم می‌باشد که در آن سلول‌های اپسونیزه شده به وسیله فاگوسیتوز پاکسازی می‌شوند و همچنین در این اندام آنتی‌بادی‌ها تولید می‌شوند. سلول‌های قرمز و پلاکت‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی نیز ممکن است به وسیله کمپلکس حمله غشایی کمپلمان لیز شوند. همین مکانیسم در مورد همولیز ناشی از واکنش‌های انتقال خون نیز صدق می‌نماید (فصل ۱۷ را ببینید).
- ***التهاب***. آنتی‌بادی‌هایی که در بافت‌ها رسوب می‌نمایند کمپلمان را فعال کرده، که منجر به آزادسازی محصولات حاصل از شکست آن مانند C5a و C3a می‌گردد که نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را به محل فرا می‌خوانند (شکل ۱B-۱۹). این لکوسیت‌ها پذیرنده‌های IgG Fc و پذیرنده‌های کمپلمان بارز می‌کنند که به آنتی‌بادی‌ها یا پروتئین‌های کمپلمان اتصال می‌یابند. این لکوسیت‌ها به وسیله سیگنال‌هایی از پذیرنده‌ها (مخصوصاً پذیرنده Fc) فعال شده و محصولات لکوسیتی (شامل آنزیم‌های لیزوزومی و واسطه‌های فعال اکسیژن) را آزاد می‌کنند که آسیب بافتی را سبب می‌شوند. آنتی‌بادی‌های آزاد اغلب در غشاهای پایه و ماتریکس خارج سلولی رسوب می‌کنند. مکانیسم آسیب بافتی در گلومرولونفریت، التهاب با واسطه آنتی‌بادی و فعال‌شدن لکوسیت‌ها ناشی از آنتی‌بادی‌های ضد غشای پایه گلومرولی می‌باشد (اگر آنتی‌بادی‌ها به غشاهای پایه در ریه‌ها نیز متصل شوند، این بیماری تحت عنوان سندرم گودپاسچر [Goodpasture] نامیده می‌شود).
- ***اختلال عملکردهای سلولی***. آنتی‌بادی‌ها با اتصال به پذیرنده‌های طبیعی سلول یا سایر پروتئین‌ها در عملکرد این پذیرنده‌ها یا پروتئین‌ها اختلال ایجاد نموده و بدون التهاب یا آسیب بافتی موجب بیماری می‌شوند (شکل ۱C-۱۹). برای مثال، آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پذیرنده هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) یا پذیرنده نیکوتینیک استیل کولین باعث اختلالات عملکردی می‌شود که به ترتیب منجر به بیماری گریوز و میاستنی‌گراویس می‌گردد. آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد فاکتور داخلی، که این فاکتور برای جذب ویتامین B_{12} مورد نیاز می‌باشد، باعث آنمی پرنیشیوز (pernicious anemia) می‌شود. آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد سایتوکاین‌ها نادر می‌باشند اما به عنوان علل نقص‌های ایمنی شناخته می‌شوند.

آنتی‌بادی‌هایی که بیماری‌های اختصاصی سلول یا بافت را ایجاد می‌کنند معمولاً اتوآنتی‌بادی‌های تولید شده به عنوان قسمتی از واکنش‌های خودایمنی هستند، اما بعضی اوقات آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای میکروب‌ها می‌باشند. نمونه‌هایی از اتوآنتی‌بادی‌ها بر علیه آنتی‌ژن‌های بافتی در جدول ۲-۱۹ فهرست شده‌اند. به طرز

جدول ۲-۱۹. نمونه‌هایی از بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های اختصاصی سلول یا بافت

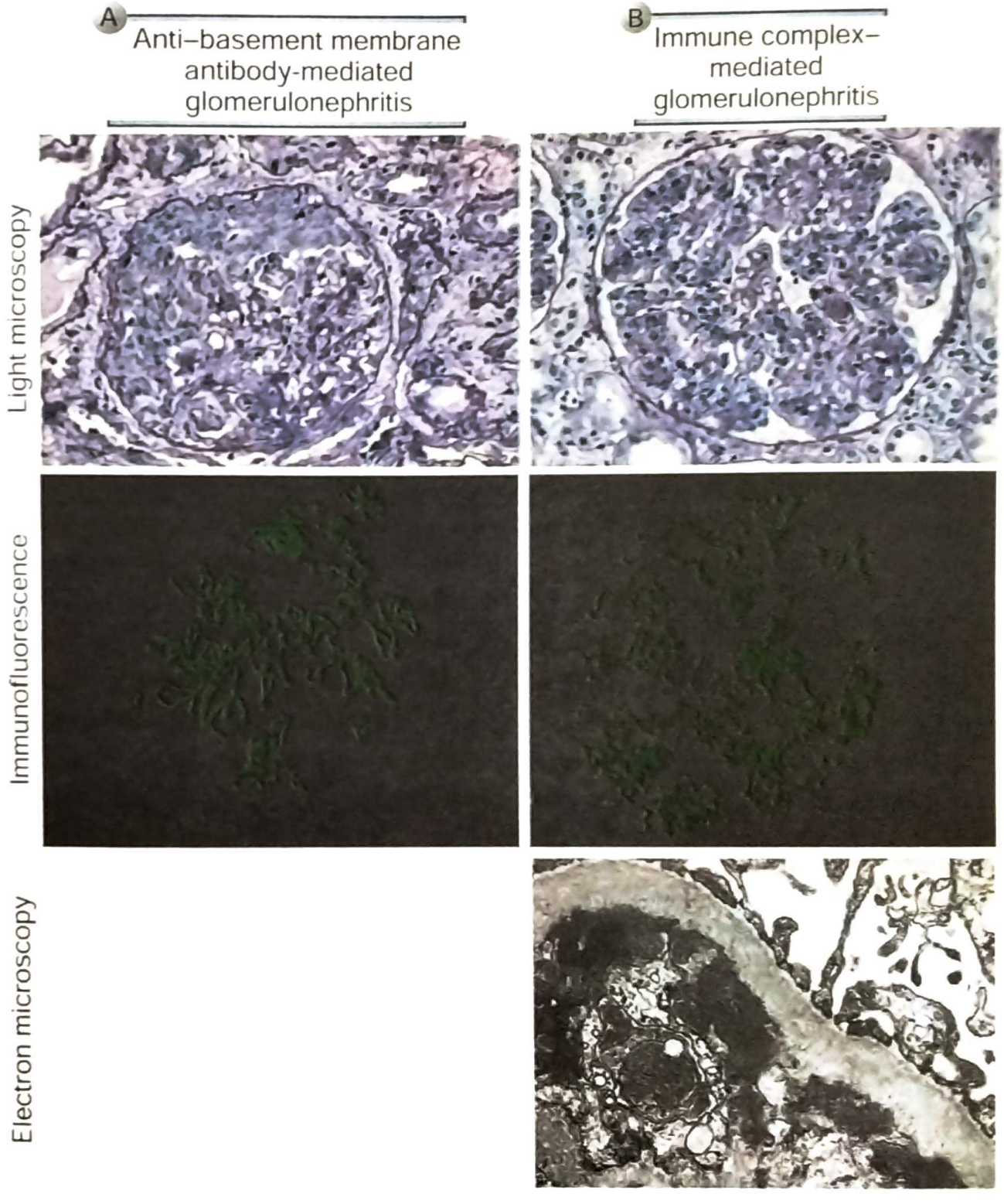
بیماری	آنتی‌ژن هدف	مکانیسم‌های بیماری	تظاهرات بالینی- پاتولوژیک
آنمی همولیتیک خودایمن	پروتئین‌های غشای اریتروسیت (انواع مختلف)، مواد شیمیایی (داروهای درمانی) اتصال یافته به پروتئین‌های سلول قرمز	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز اریتروسیت‌ها، لیز با واسطهٔ کمپلمان	همولیز، آنمی
پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن	پروتئین‌های غشاء پلاکت (مانند اینتگرین gpIIb-IIIa)	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پلاکت‌ها	خونریزی
پمفیگوس ولگاریس	پروتئین‌های موجود در محل اتصال بین‌سلولی سلول‌های اپی‌درم (دسموگلین)	فعال‌شدن پروتئازها با واسطه آنتی‌بادی، گسستگی اتصالات بین‌سلولی	تاول‌های پوستی (Bullae)
واسکولیت در اثر ANCA	پروتئین‌های گرانول نوتروفیل که احتمالاً از نوتروفیل‌های فعال آزاد می‌شوند	دگرانوله‌شدن نوتروفیل و التهاب	واسکولیت
سندرم گودپاسچر	پروتئین غیرکلاژنی NC1 در غشا پایه گلومرول‌ها و ریه	التهاب با واسطه پذیرنده‌های کمپلمان و Fc	نفریت، خونریزی ریوی
تب روماتیسمی حاد	آنتی‌ژن دیواره سلولی استرپتوکوک، آنتی‌بادی با آنتی‌ژن‌های میوکارد واکنش متقاطع می‌دهد	التهاب، فعال‌شدن ماکروفاژ	میوکاردیت
میاستنی‌گراویس	پذیرنده نیکوتینیک استیل‌کولین	آنتی‌بادی از اتصال یافتن استیل‌کولین جلوگیری می‌نماید، و پذیرنده‌ها را کاهش می‌دهد	ضعف عضلانی، فلج
بیماری گریوز (هیپرتیروئیدیسم)	پذیرنده TSH	تحریک پذیرنده‌های TSH با واسطه آنتی‌بادی	هیپرتیروئیدیسم
آنمی پرنیسیوز خودایمن	فاکتور داخلی ترشح شده توسط سلول‌های پاریتال معده (Parietal cells)	خنثی‌سازی فاکتور داخلی، کاهش جذب ویتامین B_{12}	اریتروپوئز غیرطبیعی، آنمی، علایم نورولوژیک

علایم اختصاری: ANCA، Antineutrophil cytoplasmic antibodies؛ TSH، Thyroid-stimulating hormone

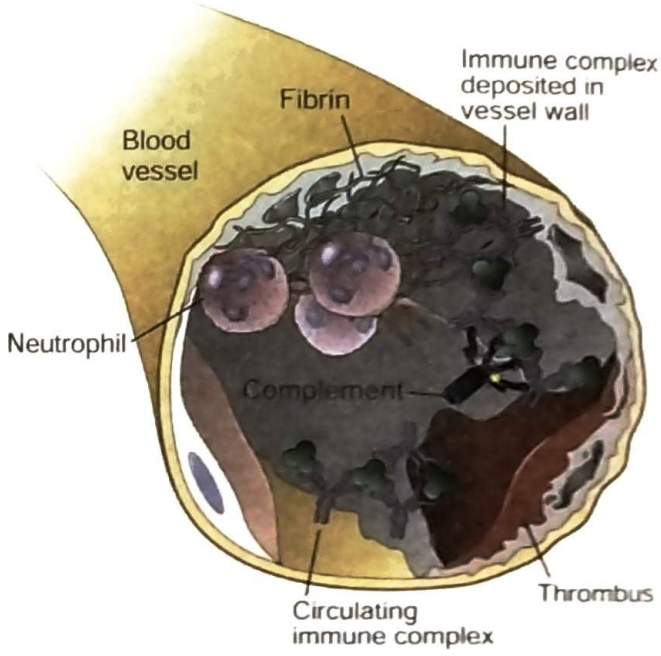
کمتر شایعی، آنتی‌بادی‌ها ممکن است بر ضد یک آنتی‌ژن بیگانه (مثلاً میکروبی) تولید شده باشند، در حالی که به صورت ایمونولوژیک با یک جزء از بافت‌های خودی واکنش متقاطع می‌دهند. در یکی از پیامدهای نادر عفونت استرپتوکوکی، به نام تب روماتیسمی، آنتی‌بادی‌های تولید شده بر ضد باکتری‌ها با آنتی‌ژن‌های موجود در قلب واکنش متقاطع داده، در این عضو رسوب می‌کنند و التهاب و آسیب بافتی ایجاد می‌کنند. رسوب بافتی آنتی‌بادی‌ها ممکن است با ارزیابی مورفولوژیک در برخی از این بیماری‌ها مشخص شود و رسوب آنتی‌بادی‌ها معمولاً با فعال‌شدن موضعی کمپلمان، التهاب و آسیب بافتی همراه است (شکل ۳A-۱۹).

بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی

بیماری‌های با واسطه کمپلکس ایمنی معمولاً توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن- آنتی‌بادی ایجاد می‌شوند که در گردش خون تشکیل شده و در بافت‌های متعددی رسوب می‌کنند و باعث ایجاد بیماری‌های سیستمیک می‌شوند (شکل ۳-۱۹). کمپلکس‌های ایمنی که سبب بیماری می‌شوند متشکل از آنتی‌بادی‌های اتصال یافته به آنتی‌ژن‌های خودی یا بیگانه هستند. تقریباً تمام این بیماری‌ها سیستمیک هستند، اما تعداد کمی از آنها محدود به کلیه‌ها می‌باشند شاید به این علت که در آن موارد کمپلکس‌ها فقط در غشای پایه گلومرولی تشکیل می‌شوند.



شکل ۲-۱۹. ویژگی‌های پاتولوژیک گلومرولونفریت با واسطهٔ آنتی‌بادی. A. گلومرولونفریت به وسیلهٔ آنتی‌بادی تولیدشده بر علیه غشای پایهٔ گلومرولی به وجود آمده است (سندرم گودپاسچر): میکروگراف نوری التهاب گلومرولی و آسیب شدید را نشان می‌دهد و در رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس می‌توان رسوبات صاف (خطی) آنتی‌بادی را در طول غشای پایه مشاهده کرد. **B.** گلومرولونفریت بر اثر رسوب کمپلکس‌های ایمنی به وجود آمده است (لوپوس اریتماتوز سیستمیک): میکروگراف نوری التهاب نوتروفیلی را نشان می‌دهد و در میکروگراف ایمونوفلورسانس و الکترونی می‌توان رسوبات خشن (گرانولی) کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی را در طول غشای پایه مشاهده کرد.



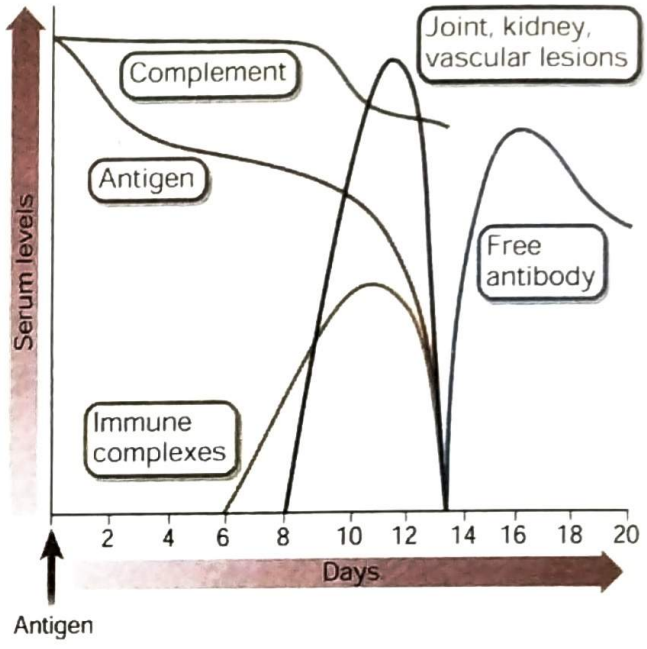
شکل ۳-۱۹. آسیب ایجاد شده به واسطه کمپلکس ایمنی. کمپلکس‌های ایمنی در گردش در دیواره‌های عروق رسوب کرده و باعث القای التهاب (واسکولیت) و ترومبوز می‌گردند.

وقوع بیماری‌های ناشی از کمپلکس‌های ایمنی در اوایل دهه ۱۹۰۰ به وسیلهٔ پزشک حاذقی به نام کلمنس فون پیرکه (Clemens von Pirquet) مورد توجه قرار گرفت. زمانی که عفونتهای دیفتری با سرم حاصل از اسب‌های ایمونیزه شده با توکسین دیفتری درمان می‌شدند، که نمونه‌ای از ایمونیزاسیون غیرفعال علیه توکسین دیفتری با استفاده از انتقال سرم حاوی آنتی‌بادی‌های ضد توکسین است. فون پیرکه به طور دقیق مشاهده کرد بیمارانی که سرم اسبی حاوی آنتی‌توکسین مکرراً به آنها تزریق شده است، به التهاب مفصل (آرتریت)، راشهای پوستی و تب گرفتار می‌شوند. تظاهرات بالینی این واکنش مؤید این نکته بودند که علت این واکنش، عفونت یا یک جزء سمی خود سرم نمی‌باشد. علایم حداقل یک هفته بعد از اولین تزریق سرم اسبی ظاهر می‌شدند و با تزریقات مکرر، علایم با سرعت بیشتری بروز می‌یافت. فون پیرکه نتیجه گرفت که این بیماری ناشی از پاسخ میزبان نسبت به برخی از اجزاء سرم می‌باشد. او پیشنهاد کرد که میزبان آنتی‌بادی‌هایی در برابر پروتئین‌های سرم اسب می‌سازد؛ این آنتی‌بادی‌ها با پروتئین‌های تزریق‌شده کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهند و بیماری به علت آنتی‌بادی‌ها یا کمپلکس‌های ایمنی به وجود می‌آید. ما اکنون می‌دانیم که نتایج وی کاملاً صحیح بودند. او این بیماری را «بیماری سرم» (serum disease) نامید. این پدیده در حال حاضر تحت عنوان serum sickness نامیده می‌شود. امروزه این پدیده در افرادی که آنتی‌بادی‌های درمانی تولید شده در حیوانات را که دارای توالی‌های غیرانسانی هستند، مانند آنتی‌سرم‌هایی که در درمان نیش مار یا هاری استفاده می‌شوند یا گلبولین ضد تیموسیت برای سرکوب رد پیوند، دریافت می‌کنند همچنان به عنوان یک مسئله بالینی مطرح باقی مانده است.

مدل‌های تجربی بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی

بیماری سرم

قسمت عمده دانش فعلی ما از بیماری‌های کمپلکس ایمنی براساس بررسی‌های انجام‌یافته با مدلهای تجربی بیماری سرم استوار است. ایمونیزاسیون حیوانی نظیر خرگوش با دوز بالایی از یک آنتی‌ژن پروتئینی بیگانه منجر به تشکیل آنتی‌بادی‌هایی بر علیه آنتی‌ژن می‌گردد (شکل ۴-۱۹). این آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های در گردش متصل شده و کمپلکس‌های ایمنی تشکیل می‌دهند، این کمپلکس‌ها ابتدا به وسیلهٔ ماکروفاژهای کبد و طحال پاکسازی می‌شوند. به تدریج که کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی بیشتری تشکیل می‌شوند، برخی از آنها در دیواره عروق خونی رسوب کرده و در آنجا کمپلکس‌ها با فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان و اشغال پذیرنده‌های Fc لکوسیت‌ها باعث القاء التهاب غنی از نوتروفیل می‌شوند. پیامد این روند التهابی به محل رگ‌های خونی بستگی دارد. در پوست و اکثر اندام‌ها، التهاب دیواره عروق به سلول‌های اندوتلیال پوشاننده عروق آسیب می‌رساند که باعث تشکیل لخته شده و در نتیجه جریان خون به بافت‌ها مختل می‌گردد. نتیجه این امر آسیب ایسکمیک و نکروز آن بافت‌ها خواهد بود. مویرگ‌های گلومرول‌های کلیه و سینوویوم‌ها مکان‌هایی هستند که در آنها پلاسما در حین عبور از غشاهای پایه تخصصی اولترافیلتره می‌شود (به ترتیب جهت تشکیل ادرار و مایع سینوویال)، و این نواحی شایع‌ترین محل‌های رسوب کمپلکس‌های ایمنی هستند. بنابراین، شایع‌ترین تظاهرات بالینی و پاتولوژیک



شکل ۴-۱۹. توالی پاسخهای ایمونولوژیک در بیماری سرم حاد تجربی. تزریق آلبومین سرم گاوی به یک خرگوش، منجر به تولید آنتی‌بادی اختصاصی و تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌شود. این کمپلکس‌ها در بافت‌های متعددی رسوب می‌کنند، کمپلمان را فعال می‌نمایند (سبب کاهش در سطوح سرمی کمپلمان می‌شوند) و ضایعات التهابی را به‌وجود می‌آورند که با حذف کمپلکس‌ها و نیز آنتی‌ژن باقیمانده بهبود می‌یابند و آنتی‌بادی آزاد (غیرمتصل به آنتی‌ژن) در گردش خون ظاهر می‌شود.

شامل آرتریت و نفریت می‌باشد؛ راش پوستی نیز رایج است. علایم بالینی معمولاً کوتاه‌مدت بوده و ضایعات بهبود می‌یابند، مگر اینکه آنتی‌ژن دوباره تزریق شود. این نوع بیماری، نمونه‌ای از بیماری سرم حاد (acute serum sickness) می‌باشد. نوعی بیماری مزمن و طولانی‌تر به نام بیماری سرم مزمن (chronic serum sickness) با تزریقات متعدد آنتی‌ژن به وجود می‌آید و منجر به تشکیل کمپلکس‌های کوچکتری می‌شود که اغلب در کلیه‌ها، شریان‌ها و ریه‌ها رسوب می‌کنند.

واکنش آرتوس

یک شکل موضعی از واسکولیت تجربی با واسطهٔ کمپلکس ایمنی به نام واکنش آرتوس (Arthus reaction) نامیده می‌شود. این واکنش را می‌توان با تزریق زیرجلدی یک آنتی‌ژن به حیوانی که از قبل ایمونیزه شده است یا حیوانی که آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن را به صورت تزریق داخل وریدی دریافت کرده است، ایجاد نمود. آنتی‌بادی‌های گردشی سریعاً به آنتی‌ژن تزریق شده متصل می‌شوند و کمپلکس‌های ایمنی تشکیل می‌دهند که در دیوارهٔ شریان‌های کوچک محل تزریق رسوب می‌کنند. این حالت منجر به یک واسکولیت جلدی موضعی همراه با ترومبوز عروق درگیر شده که به نکروز بافتی می‌انجامد. اهمیت بالینی واکنش آرتوس محدود است؛ گاهی ممکن است فردی که دوز یادآور از یک واکسن را دریافت می‌کند در ناحیه تزریق دچار التهاب شود که به علت تجمع کمپلکس‌های ایمنی موضعی بوده و مشابه یک واکنش آرتوس می‌باشد.

پاتوژنز بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی

میزان رسوب کمپلکس‌های ایمنی در بافت‌ها تا حدود زیادی از طریق ماهیت کمپلکس‌ها و ویژگی‌های رگهای خونی مشخص می‌شود. کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در جریان پاسخ‌های ایمنی طبیعی تولید می‌شوند، ولی تنها زمانی بیماری ایجاد می‌کنند که به مقدار فراوان تولید شوند، یا به طور مؤثری پاکسازی نشوند، و در بافت‌ها رسوب نمایند. کمپلکس‌های کوچک اغلب فاگوسیتوز نمی‌شوند و بیشتر از کمپلکس‌های بزرگ، که معمولاً به وسیله فاگوسیت‌ها پاکسازی می‌شوند، در رگها رسوب می‌نمایند. کمپلکس‌های حاوی آنتی‌ژن‌های کاتیونی، با میل پیوندی بالا به اجزایی از غشاهای پایه رگ‌های خونی و گلومرول‌های کلیوی که دارای بار منفی می‌باشند، متصل می‌شوند. این کمپلکس‌ها معمولاً آسیب‌های بافتی شدید و طولانی‌مدت ایجاد می‌کنند. اگرچه کمپلکس‌های ایمنی اغلب در مفاصل و کلیه‌ها دیده می‌شوند، با این حال، کمپلکس‌های ایمنی می‌توانند در عروق تقریباً کوچک هر بافتی رسوب نمایند. رسوبات آنتی‌بادی و کمپلمان در عروق قابل شناسایی می‌باشند، و حتی اگر آنتی‌ژن شناخته شده باشد، این امکان وجود دارد که مولکول‌های آنتی‌ژن را در رسوبات نیز شناسایی نمود (شکل 2B-۱۹). کمپلکس‌های ایمنی رسوب کرده در دیواره‌های عروق و بافت‌ها می‌توانند لکوسیت‌ها و ماست‌سل‌ها را فعال نموده تا سایتوکاین‌ها و مدیاتورهای مؤثر بر عروق را تولید نمایند. این واسطه‌ها از راه افزایش

جدول ۳-۱۹. نمونه‌هایی از بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی در انسان

بیماری	آنتی‌ژن درگیر	تظاهرات بالینی - پاتولوژیک
لوپوس اریتماتوز سیستمیک	DNA، نوکلئوپروتئین‌ها و غیره	نفریت، آرتریت، واسکولیت
پلی‌آرتریت نودوزا	آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B (در اقلیت موارد)	واسکولیت
گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوکی	آنتی‌ژن(های) دیواره سلولی استرپتوکوک	نفریت
بیماری سرم	پروتئین‌های مختلف	آرتریت، واسکولیت، نفریت

نفوذپذیری عروق و جریان خون سبب افزایش رسوب کمپلکس‌های ایمنی در دیوارهٔ عروق می‌شوند.

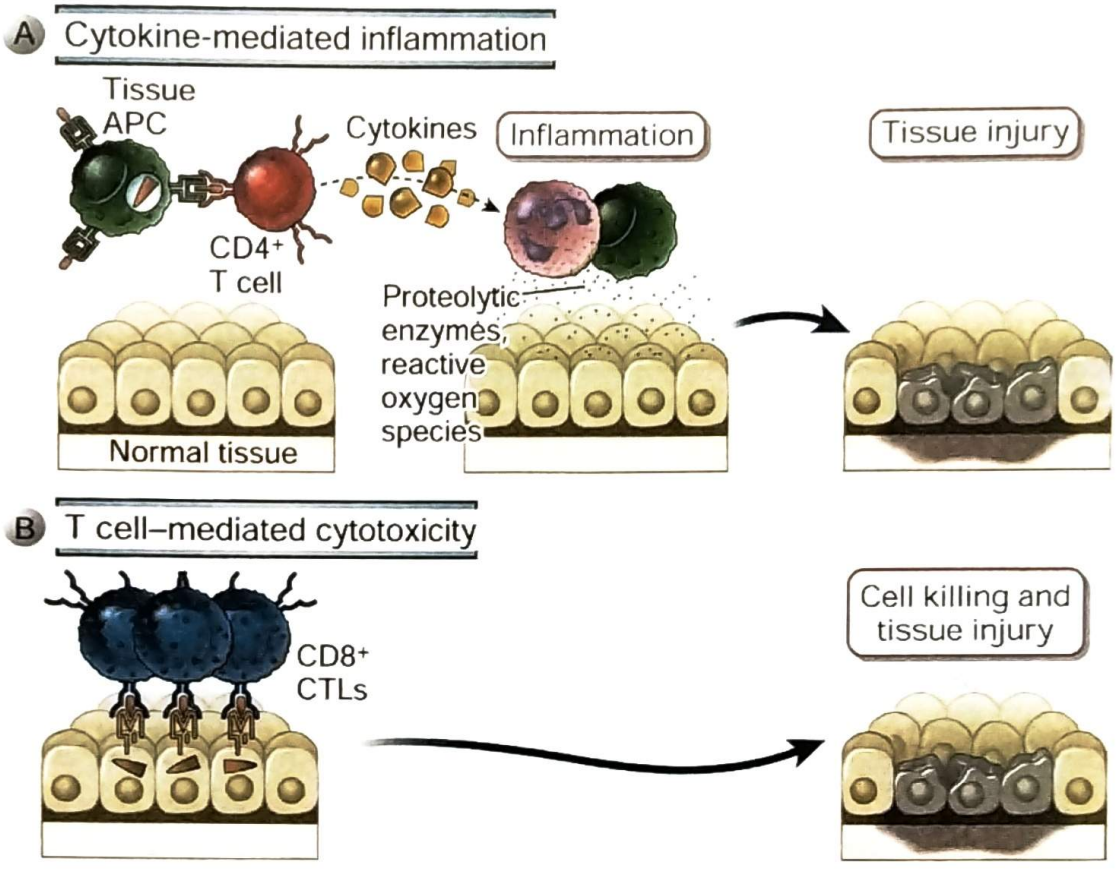
التهاب در دیواره عروق خونی مکانیسم عمده آسیب بافتی در بیماری‌های کمپلکس ایمنی می‌باشد، که این امر هنگامی اتفاق می‌افتد که آنتی‌بادی‌های موجود درکمپلکس‌های ایمنی رسوب یافته کمپلمان را فعال کنند و به پذیرنده‌های Fc لکوسیت‌ها متصل شوند. این مکانیسم‌ها همان‌هایی هستند که در serum sickness موجب آسیب بافتی می‌شوند و قبلاً توصیف شدند.

بسیاری از بیماری‌های ایمونولوژیک سیستمیک در انسان از طریق رسوب کمپلکس‌های ایمنی در رگهای خونی به وجود می‌آیند (جدول ۳-۱۹). لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) یک بیماری خودایمن می‌باشد که در آن کمپلکس‌هایی از آنتی‌ن‌های هسته و آنتی‌بادی‌ها تشکیل می‌شوند و در عروق خونی گلومرول کلیه، پوست و دیگر اعضا رسوب می‌کنند. در یک بیماری به نام پلی‌آرتریت ندوزا واسکولیت ایجاد شده به واسطه کمپلکس ایمنی، شریان‌های عضلانی با سایز متوسط را درگیر می‌کند. در بخش کوچکی از این بیماران، بیماری عارضه دیررس یک عفونت ویروسی است و کمپلکس‌ها از آنتی‌ژن ویروسی (مانند آنتی‌ژن‌های ویروس هپاتیت) و آنتی‌بادی‌ها تشکیل می‌شوند. این مورد همچنین مکانیسم یک بیماری به نام‌گلومرولونفریت بعد از عفونت استرپتوکوکی است که در موارد نادری پس از عفونت استرپتوکوکی ایجاد می‌شود و توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن استرپتوکوکی و آنتی‌بادی‌های رسوب یافته در گلومرول‌های کلیه ایجاد می‌شود (شکل ۲B-۱۹). در برخی از اشکال گلومرولونفریت، کمپلکس‌های ایمنی در گردش خون تشخیص داده نمی‌شوند و منجر به این فرض می‌گردد که آنتی‌ژن‌ها در ابتدا در کلیه قرار گرفته و کمپلکس‌ها به صورت موضعی تشکیل می‌شوند.

بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌های T یا از طریق ترشح سایتوکاین‌هایی که التهاب را القا می‌کنند یا کشتن مستقیم سلول‌های هدف، آسیب بافتی ایجاد می‌کنند (شکل ۵-۱۹). واکنش‌های التهابی عمدتاً به وسیلهٔ سلول‌های $CD4^+$ T، زیردستهٔ Th1 و Th17 به وجود می‌آیند. در تعدادی از اختلالات با واسطهٔ سلول‌های T، مکانیسم اصلی آسیب بافتی، کشتن سلول‌ها توسط CTLهای $CD8^+$ می‌باشد. سلول‌های T که موجب آسیب بافتی می‌شوند، ممکن است خودواکنشگر باشند و یا ممکن است برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه که در سلول‌ها و بافت‌ها حضور دارند یا به آنها متصل هستند، اختصاصی باشند. همچنین آسیب بافتی با واسطهٔ لنفوسیت‌های T ممکن است با پاسخ‌های ایمنی حفاظتی قوی بر علیه میکروب‌های مقاوم به ویژه میکروب‌های درون‌سلولی همراه باشد که در برابر انهدام به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌ها مقاومت نشان می‌دهند.

زمانی برای سلول‌های T در ایجاد یک بیماری ایمونولوژیک خاص نقشی در نظر گرفته می‌شود که حضور سلول‌های T در ضایعات ثابت گردد یا افزایش میزان سایتوکاین‌ها در خون یا بافت‌ها تشخیص داده شود که می‌توانند از سلول‌های T تولید شده باشند. همچنین، مدل‌های حیوانی برای مشخص کردن پاتوژنز این اختلالات بسیار مفید بوده‌اند.



شکل ۵-۱۹. مکانیسم‌های بیماری‌های با واسطهٔ سلول T. A. در واکنش‌های التهابی با واسطه سایتوکاین، سلول‌های $CD4^+$ T (و بعضی مواقع $CD8^+$، نشان داده نشده است) به آنتی‌ژن‌های بافتی با ترشح سایتوکاین‌ها پاسخ می‌دهند که التهاب را تحریک می‌کنند و لکوسیت‌ها را فعال می‌کنند و منجر به آسیب بافتی می‌شوند. **B.** در بعضی بیماری‌ها، $CD8^+$ CTL ها مستقیماً سلول‌های بافتی را نابود می‌کنند. APC: سلول عرضه کننده آنتی‌ژن.

بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ التهاب با واسطهٔ سایتوکاین

در التهاب با واسطهٔ ایمنی، سلول‌های Th1 و Th17 سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که لکوسیت‌ها را فراخوانی و فعال می‌کنند. جهت یادآوری، التهاب واکنش دفاعی اصلی سیستم ایمنی ذاتی است (فصل ۴). هنگامی که سلول‌های T درگیر می‌شوند، التهاب شدیدتر شده و مزمن می‌گردد زیرا سلول‌های T تولید واسطه‌های التهابی قوی را برای دوره‌های طولانی مدت القا می‌کنند. IL-17 تولید شده توسط سلول‌های Th17، فراخوانی نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهند؛ اینترفرون گامای تولید شده توسط سلول‌های Th1، ماکروفاژها را فعال کرده و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) و کموکاین‌های تولید شده توسط لنفوسیت‌های T و سلول‌های ایمنی ذاتی (مانند سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها)، در فراخوانی و فعال‌سازی بسیاری از انواع لکوسیت‌ها نقش دارند (سایتوکاین‌های Th2 التهاب آلرژیک غنی از ائوزینوفیل‌ها را [ازدیاد حساسیت تیپ I] القا می‌کنند که در فصل ۲۰ شرح داده شده است). اگرچه تأکید کردیم که سلول‌های Th1 و Th17 به عنوان منبع این سایتوکاین‌ها در نظر گرفته می‌شوند، اما ممکن است در ضایعات، بسیاری دیگر از سلول‌ها همین سایتوکاین‌ها را تولید نمایند. برای مثال، در پسوریازیس، سلول‌های $CD8^+$ T نیز IL-17 تولید می‌کنند. در برخی از مدل‌های حیوانی التهاب مزمن پوست، به نظر می‌رسد منبع IL-17 که در اوایل دوره بیماری تولید می‌شود از سلول‌های $T\gamma\delta$ باشد، و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCها) بسیاری از سایتوکاین‌های مشابه سلول‌های T را در بافت‌ها تولید می‌کند (فصل ۴ را ببینید).

آسیب بافتی در نتیجه فرآورده‌های نوتروفیل‌ها و

ماکروفاژهای فراخوانی شده و فعال‌شده نظیر آنزیم‌های لیزوزومی و واسطه‌های فعال اکسیژن به وجود می‌آید. سایتوکاین‌های تولید شده از لنفوسیت‌ها و ماکروفاژهای فعال باعث تحریک بیشتر در فراخوانی لکوسیت‌ها و التهاب گشته و در نتیجه آسیب را بیشتر می‌کند (فصل ۱۰ را ببینید). در سلول‌های اندوتلیال عروقی ضایعات، ممکن است میزان بروز پروتئین‌های سطحی که به وسیلهٔ سایتوکاین‌ها تنظیم می‌شوند نظیر مولکول‌های چسبان و مولکول‌های MHC کلاس II افزایش یابد. التهاب همراه با بیماری‌های با واسطه سلول T معمولاً مزمن است، اما حملات التهاب حاد ممکن است بر روی زمینه التهاب مزمن قرار بگیرند. افزایش حساسیت تأخیری (DTH) یک نمونه از واکنش‌های التهابی است که بعداً توصیف خواهد شد. واکنش‌های التهابی مزمن اغلب به علت ترشح سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد به وسیلهٔ ماکروفاژها و سلول‌های T که فیبروبلاست‌ها را فعال کرده و تولید کلاژن را تحریک می‌کنند، باعث فیبروز می‌شوند.

بسیاری از بیماری‌های خودایمن مختص عضو به وسیلهٔ واکنش‌های متقابل سلول‌های T خود واکنشگر با آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌شوند و منجر به آزادسازی سایتوکاین و التهاب می‌گردند. به نظر می‌رسد که این مکانیسم، علت اصلی به وجودآمدن آرتریت روماتوئید، مالتیپل اسکلروزیس (MS)، دیابت نوع ۱، پسوریازیس و سایر بیماری‌های خودایمن می‌باشد (جدول ۴-۱۹). برخی از این موارد با جزئیات بیشتر در انتهای فصل بحث خواهند شد.

پاسخ‌های سلول T اختصاصی به میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌های بیگانه ممکن است به التهاب و آسیب بافتی نیز منجر شوند. باکتری‌های داخل سلولی مثل مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، پاسخ‌های قوی ماکروفاژ و سلول T را القا می‌کنند که منجر به التهاب گرانولوماتوز و فیبروز می‌شود (که قبلاً توضیح داده شده است). التهاب و فیبروز ممکن است موجب تخریب بافتی وسیع و اختلال عملکردی شود، که معمولاً در ریه‌ها ایجاد می‌گردد. توبرکولوز یک مثال خوب از یک بیماری عفونی است که در آن آسیب بافتی عمدتاً به وسیلهٔ پاسخ ایمنی میزبان ایجاد می‌شود (فصل ۱۶ را ببینید). به نظر می‌رسد که پاسخ‌های سلول T بر علیه باکتری روده‌ای زمینه‌ساز برخی اشکال بیماری التهابی روده (IBD) می‌باشند.

طیفی از بیماری‌های پوستی که در نتیجه برخورد موضعی با مواد شیمیایی و آنتی‌ژن‌های محیطی به وجود می‌آیند، حساسیت تماسی (contact sensitivity) نامیده می‌شوند. این اختلالات به علت واکنش‌های التهابی است که فرضاً توسط آنتی‌ژن‌های جدید (neoantigens) ایجاد می‌شوند که با اتصال مواد شیمیایی به پروتئین‌های خودی از جمله مولکول‌های MHC شکل گرفته‌اند. هر دو نوع سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ ممکن است که منبع سایتوکاین‌ها در واکنش‌های حساسیت تماسی باشند. مثال‌هایی از ازدیاد حساسیت تماسی شامل راش‌هایی هستند که توسط پیچک سمی و بلوط سمی (که در آنها سلول‌های T بر ضد پروتئین‌های خودی که توسط مواد شیمیایی گیاهی به نام یوروشیول‌ها (uroshiols)، تغییر کرده‌اند، واکنش می‌دهند)، تماس با فلزات (نیکل و بریلیوم) و انواعی از مواد شیمیایی مثل تیورام (thiuram) که در تولید دستکش‌های لاتکس استفاده می‌شود، و یا به وسیله داروهای درمانی، القاء می‌شوند. برخی از این واکنش‌ها، مزمن می‌شوند و از نظر بالینی **اگزما** نامیده می‌شوند. (یک واژه بالینی نیز جهت توصیف حالتی متفاوت به نام درماتیت اتوپیک [atopic dermatitis] به کار برده می‌شود که در فصل ۲۰ شرح داده شده است).

ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) (Delayed-Type hypersensitivity)

ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) یک واکنش التهابی آسیب‌رسان با واسطهٔ سایتوکاین است که در نتیجهٔ فعال‌شدن سلول‌های T، مخصوصاً سلول‌های $CD4^+$ T ایجاد می‌شود. این واکنش تأخیری نامیده می‌شود زیرا معمولاً در خلال ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از برخورد با آنتی‌ژن در یک فرد از قبل ایمن شده (حساس شده) ایجاد می‌شوند، برخلاف واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژی) که چند دقیقه پس از برخورد با آنتی‌ژن رخ می‌دهند (در فصل ۲۰ شرح داده شده است).

در مدل‌های حیوانی کلاسیک DTH، یک خوکچه هندی در ابتدا با تجویز یک آنتی‌ژن پروتئینی در ادجوانت، ایمونیزه می‌شود که این مرحله *حساس‌سازی (sensitization)* نامیده می‌شود. در حدود ۲ هفته بعد، حیوان به صورت زیرجلدی با

جدول ۴-۱۹. بیماری‌های با واسطهٔ سلول T

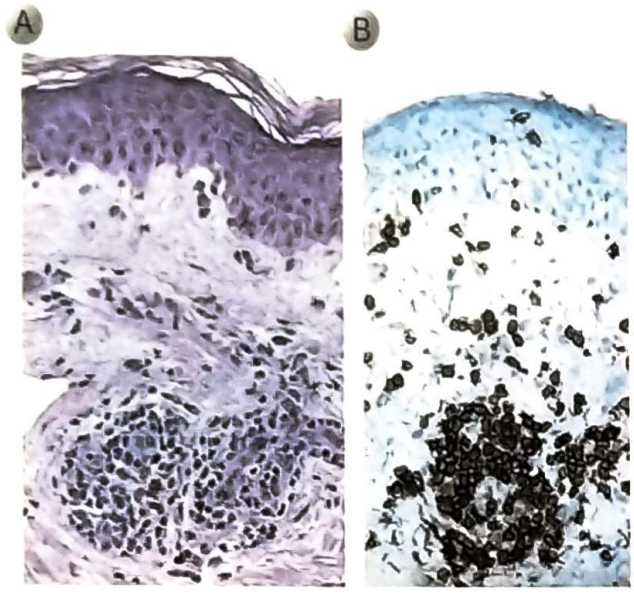
بیماری	ویژگی سلول‌های T پاتوژنیک	مکانیسم‌های اصلی آسیب بافتی
آرتریت روماتوئید	کلاژن؟ پروتئین‌های خودی سیترولینه؟	التهاب توسط سایتوکاین‌های Th1 و Th17 نقش آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی؟
مالتیپل اسکلروزیس	آنتی‌ژن‌های پروتئینی در میلین (برای مثال پروتئین اصلی میلین)	التهاب توسط سایتوکاین‌های Th1 و Th17 تخریب میلین توسط ماکروفاژهای فعال‌شده
دیابت ملیتوس نوع ۱	آنتی‌ژن‌های سلول‌های β جزیره‌ای پانکراس (انسولین، گلوتامیک اسیددکربوکسیلاز، سایرین)	التهاب با واسطهٔ سلول T تخریب سلول‌های جزیره‌ای توسط CTL ها
بیماری التهابی روده	باکتری‌های روده‌ای، آنتی‌ژن‌های خودی؟	التهاب با واسطهٔ سایتوکاین‌های Th17 و Th1
پسوریازیس	آنتی‌ژن‌های پوستی ناشناخته	التهاب با واسطهٔ سایتوکاین‌های مشتق شده از سلول T

نمونه‌هایی از بیماری‌های انسانی با واسطه سلول T فهرست شده‌اند. در بعضی موارد، ویژگی سلول‌های T و مکانیسم‌های آسیب بافتی براساس شباهت با مدل‌های حیوانی تجربی بیماری برداشت شده‌اند. نقش سلول‌های Th1 و Th17 از مدل‌های تجربی و وجود سایتوکاین‌های اختصاصی زیر رده‌ها در ضایعات انسانی برداشت شده‌اند. سایتوکاین‌ها ممکن است توسط سلول‌های دیگری غیر از لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$ تولید شوند. در کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام با هدف قرار دادن این سایتوکاین‌ها می‌توان اطلاعات جدیدی در مورد نحوه مشارکت این سایتوکاین‌ها در بیماری‌های مختلف به دست آورد. CTL، لنفوسیت T کشنده.

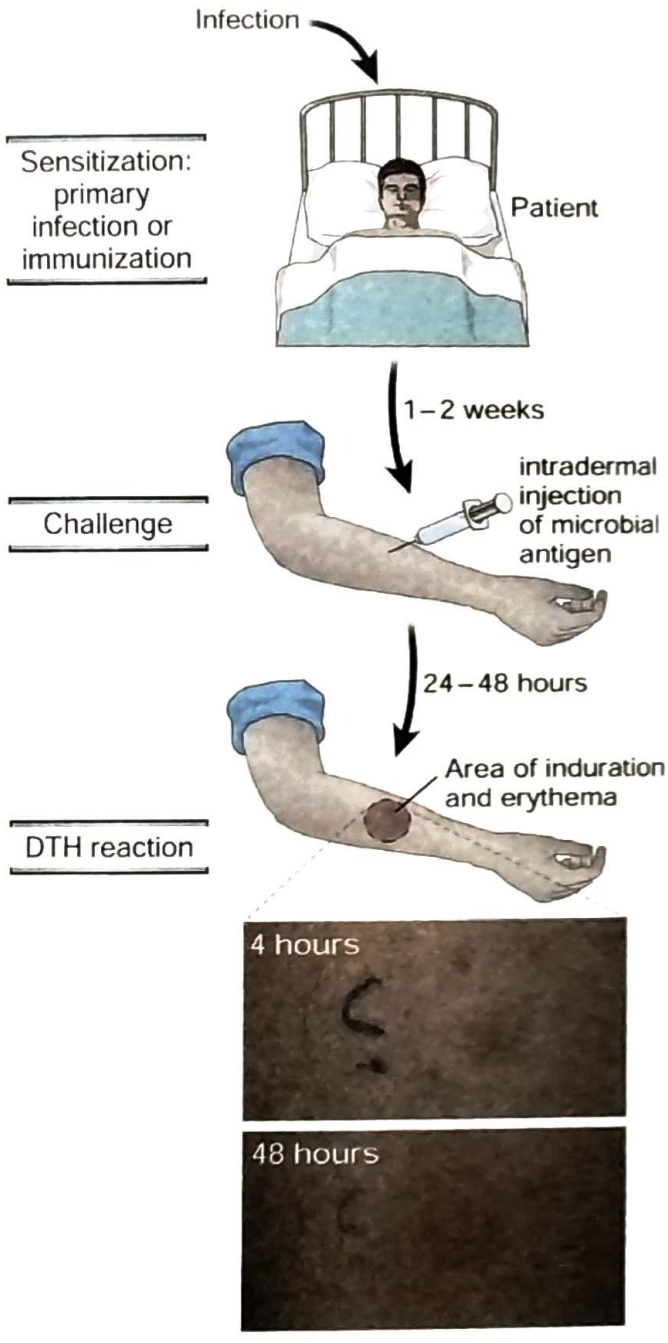
همان آنتی‌ژن برخورد می‌کند و واکنش متعاقب آن بررسی می‌شود؛ این مرحله فاز انگیزشی (elicitation) نامیده می‌شود. انسان‌ها ممکن است توسط عفونت‌های میکروبی، یا با حساسیت تماسی با مواد شیمیایی و آنتی‌ژن‌های محیطی یا با تزریق داخل پوستی یا زیرجلدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی برای واکنش‌های DTH حساس شوند (شکل ۶-۱۹). برخورد بعدی با همان آنتی‌ژن (که چالش نامیده می‌شود)، واکنش را برمی‌انگیزد. برای مثال، مشتق پروتئین خالص شده (PPD: purified protein derivative)، یک آنتی‌ژن پروتئینی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، زمانی که به افرادی که قبلاً با مایکوباکتریوم توبرکولوزیس برخورد داشته‌اند تزریق می‌شود، یک واکنش DTH به نام واکنش توبرکولین را برمی‌انگیزد. یک تست پوستی مثبت توبرکولین به طور وسیع به عنوان نشانگر بالینی گواه بر عفونت توبرکولوز قبلی یا فعال مورد استفاده قرار می‌گیرد.

پاسخ مشخص DTH در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت تکمیل می‌گردد. ۴ ساعت پس از تزریق آنتی‌ژن در یک فرد حساس شده، نوتروفیل‌ها در اطراف ونول‌های پس‌مویرگی (post-capillary) در محل تزریق جمع می‌شوند. در حدود ۱۲ ساعت بعد، محل تزریق توسط سلول‌های T و مونوسیت‌های خونی که اطراف وریدچه‌ها توزیع یافته‌اند، ارتشاح می‌یابند (شکل ۷-۱۹). سلول‌های اندوتلیال پوشاننده این وریدچه‌ها متورم شده، اندامک‌ها افزایش می‌یابند و نسبت به ماکرومولکول‌های پلاسما نفوذپذیر می‌شوند. فیبرینوژن از رگ‌های خونی خارج می‌شود و در بافت‌های اطراف به فیبرین تبدیل می‌شود. رسوب فیبرین، ادم و تجمع سلول‌های T و مونوسیت‌ها در فضای بافتی خارج رگی در اطراف محل تزریق منجر به تورم و سفتی می‌شود. سفتی (induration)، یک خصوصیت تشخیصی DTH است که تا حدود ۱۸ ساعت پس از تزریق آنتی‌ژن قابل مشاهده است و در حدود ۲۴ تا ۴۸ ساعت به حداکثر خود می‌رسد. در کار بالینی، از دست‌دادن پاسخ‌های DTH در برابر آنتی‌ژن‌هایی که در همه جا با آنها برخورد می‌شود (همانند **آنتی‌ژن‌های کاندیدا**) نشان از نقص عملکردی سلول‌های T است، وضعیتی که به عنوان آنرژی (anergy) شناخته می‌شود (این از دست‌دادن پاسخ‌دهی عمومی ایمنی، با آنرژی لنفوسیتی متفاوت است که مکانیسمی برای حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های اختصاصی می‌باشد و در فصل ۱۵ بحث شد).

اگرچه DTH به صورت سنتی به عنوان واکنش آسیب‌رسان با واسطهٔ Th1 در نظر گرفته شده است ولی سایر



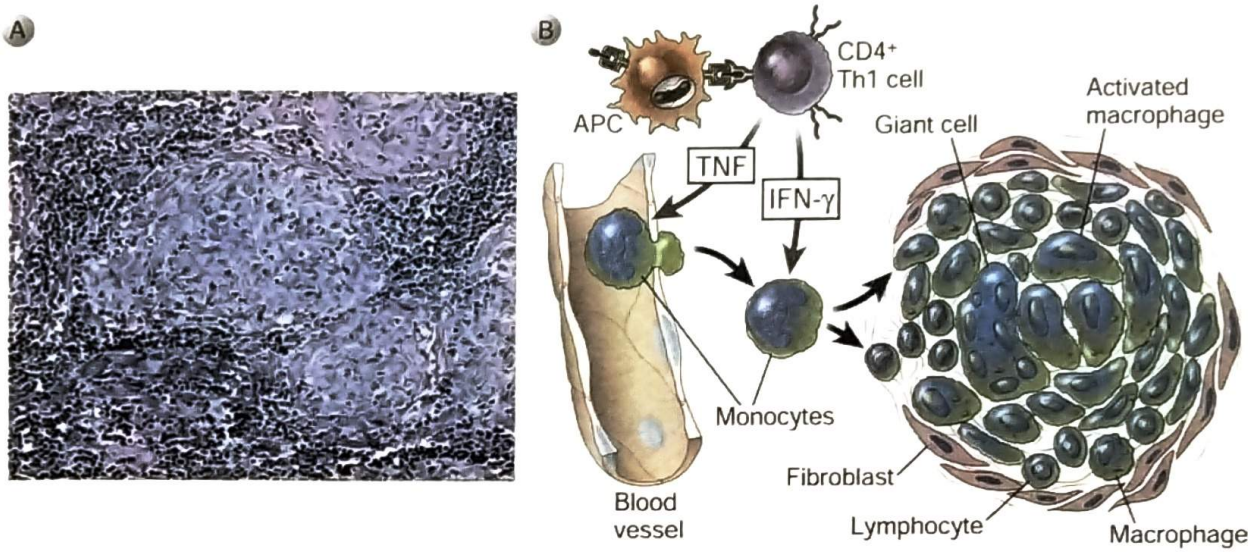
شکل ۷-۱۹. مورفولوژی یک واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری. A. بررسی هیستوپاتولوژیک واکنش پوستی که در شکل ۶-۱۹ نشان داده شده است، سلول مونونوکلئر اطراف عروقی را که در درم (dermis) ارتشاح یافته است، نشان می‌دهد. در بزرگ‌نمایی بیشتر (نشان داده نشده است)، ارتشاح به چشم می‌آید که شامل لنفوسیت‌های فعال شده و ماکروفاژهایی است که در اطراف عروق خونی کوچک هستند که در آنها سلول‌های اندوتلیال نیز فعال شده‌اند. **B.** رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی حضور بسیاری از لنفوسیت‌های $T CD4^+$ را نشان می‌دهد.



شکل ۶-۱۹. واکنش افزایش حساسیت تأخیری (DTH). عفونت یا ایمونیزاسیون (واکسیناسیون) یک فرد را حساس می‌سازد و چالش بعدی با یک آنتی‌ژن از عوامل عفونی، یک واکنش DTH را ایجاد می‌کند. واکنش با اندوراسیون (سفتی) همراه قرمزی و تورم در محل چالش مشخص می‌شود که در حدود ۴۸ ساعت بعد به اوج می‌رسد.

توسط بعضی انگل‌های کرمی به وجود می‌آید، واکنش‌های ضد تخم‌های انگلی، DTH را با پاسخ ائوزینوفیلی قوی برمی‌انگیزد. در این موارد، یک نقش برای سایتوکاین‌های Th2 نشان داده شده است. سلول‌های $T CD8^+$ نیز IFN-γ تولید کرده و در واکنش‌های DTH بخصوص در پوست شرکت می‌کنند.

واکنش‌های DTH مزمن و فیبروز می‌توانند زمانی به وجود آیند که پاسخ Th1 به عفونت، ماکروفاژها را فعال کند اما نتواند میکروب‌های فاگوسیتوز شده را حذف نماید. در برخی از عفونت‌ها، واکنش‌ها می‌توانند گره‌هایی از بافت‌های التهابی ایجاد کنند که *گرانولوما* نام دارد (شکل ۸A-۱۹). DTH مزمن، که نمونه آن التهاب گرانولوماتوز است، توسط سیگنال‌های سایتوکاینی طولانی‌مدت به وجود می‌آید (شکل ۸B-۱۹). در چنین واکنش‌هایی، ماکروفاژها و سلول‌های T هم می‌توانند در التهاب شرکت نمایند. در برخی ضایعات DTH، نوتروفیل‌ها شاخص هستند که پیشنهاد می‌شود سلول‌های Th17 درگیر باشند. در عفونت‌هایی که



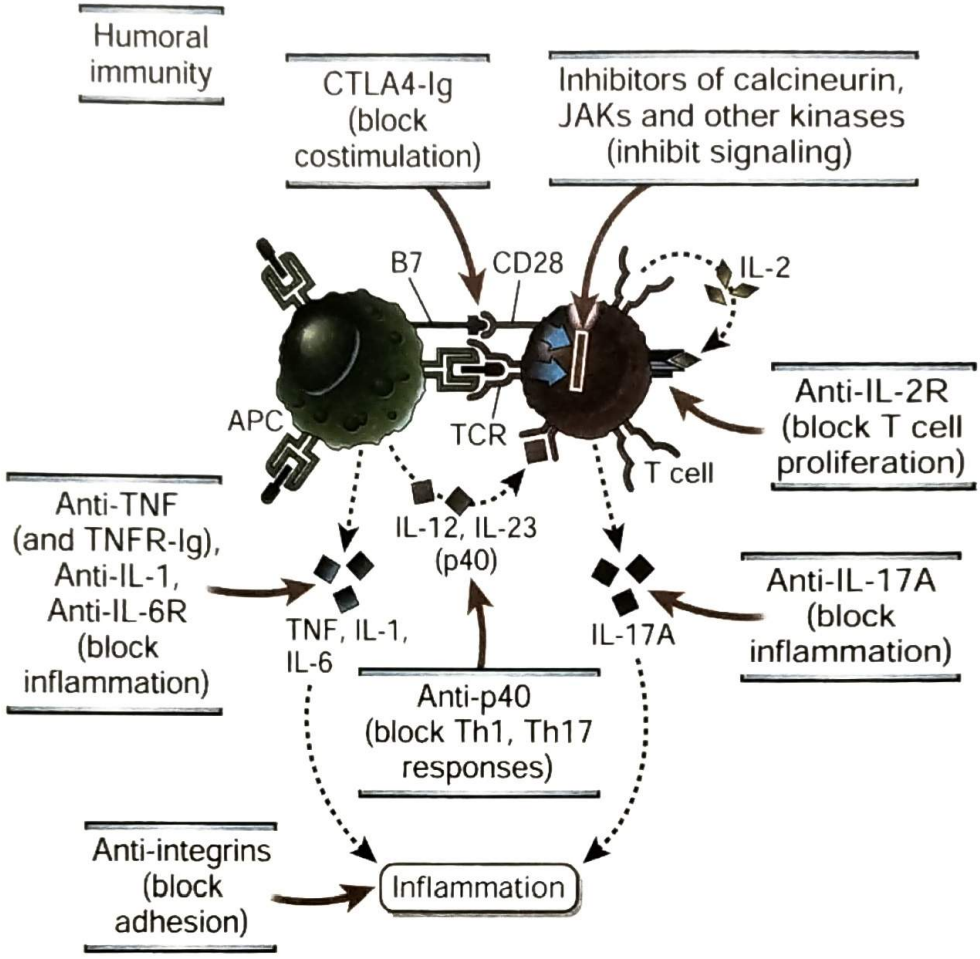
شکل ۸-۱۹. التهاب گرانولوماتوز. A. گرهٔ لنفی یک بیمار مبتلا به توبرکولوز شامل گرانولوماهایی با ماکروفاژهای فعال شده، سلول‌های بزرگ چند هسته‌ای و لنفوسیت‌ها است. در برخی گرانولوماها، ممکن است یک منطقه نکروز مرکزی وجود داشته باشد (نشان داده نشده است). مطالعات ایمونوهیستوشیمی می‌توانند لنفوسیت‌هایی همانند سلول‌های T را شناسایی کنند. **B.** مکانیسم‌های تشکیل گرانولوما. سایتوکاین‌ها در تولید سلول‌های Th1، فعال‌شدن ماکروفاژها و فراخوانی لکوسیت‌ها دخیل هستند. واکنش‌های طولانی‌مدت از این نوع، منجر به تشکیل گرانولوماها می‌شوند.

سلول‌های T فعال شده، به تولید سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد ادامه می‌دهند که واکنش‌های هر دو نوع سلول را تقویت می‌کند و به صورت پیشرونده محیط بافت موضعی را از طریق فعال‌سازی فیبروبلاست‌هایی که کلاژن را می‌سازند، تغییر می‌دهند. نتیجه، یک چرخه آسیب بافتی و التهاب مزمن است که با جایگزینی با بافت همبندی (فیبروز) ادامه می‌یابد. در واکنش‌های DTH مزمن، ماکروفاژهای فعال‌شده نیز از طریق افزایش سیتوپلاسم و اندامک‌های سیتوپلاسمی به سیگنال‌های سایتوکاینی مداوم پاسخ می‌دهند. این ماکروفاژها از لحاظ بافت‌شناسی می‌توانند شبیه سلول‌های اپی‌تلیال پوستی شوند و به این دلیل گاهی سلول‌های اپی‌تلیوئید نامیده می‌شوند. ماکروفاژهای فعال‌شده ممکن است با یکدیگر ادغام (fuse) شوند تا سلول‌های بزرگ چند هسته‌ای (giant cell) را تشکیل دهند. التهاب گرانولوماتوز یک تلاش برای محدود کردن عفونت است اما همچنین علت عمده آسیب بافتی، و اختلال عملکردی نیز می‌باشد. این نوع التهاب یک پاسخ مشخص به برخی میکروب‌های مقاوم همانند مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و بعضی قارچ‌ها می‌باشد. بسیاری از مشکلات تنفسی همراه با توبرکولوز یا عفونت قارچی مزمن ریه به علت جایگزینی بافت فیبروتیک به جای ریه طبیعی ایجاد می‌شود و به طور مستقیم با میکروب‌ها در ارتباط نیست.

بیماری‌های ایجاد شده توسط لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک

پاسخ‌های CTL به عفونت‌های ویروسی می‌توانند با کشتن سلول‌های آلوده منجر به آسیب بافتی شوند، حتی اگر خود ویروس اثر سایتوپاتیک کمی داشته باشد.

عملکرد فیزیولوژیک اصلی CTL ها، حذف میکروب‌های درون سلولی و عمدتاً ویروس‌ها، با کشتن سلول‌های عفونی شده می‌باشد. برخی ویروس‌ها مستقیماً به سلول‌های عفونی شده آسیب می‌زنند و گفته می‌شود که سایتوپاتیک هستند و برخی دیگر چنین نیستند. از آنجا که CTL ها ممکن است قادر نباشند که بین ویروس‌های سایتوپاتیک و غیر سایتوپاتیک تفاوت قائل شوند، آنها سلول‌های آلوده به ویروس را بدون توجه به مضربودن عفونت برای میزبان، می‌کشند. نمونه‌هایی از عفونت‌های ویروسی که در آنها ضایعات به علت پاسخ CTL میزبان است و نه خود ویروس



شکل ۹-۱۹. درمان‌های بیولوژیک برای بیماری‌های التهابی با هدف قرار دادن پاسخ‌های سلول T و التهاب.

مکان‌های عملکرد برخی از عوامل درمانی که موجب مهار اجزای مختلفی از پاسخ‌های ایمنی و التهابی می‌گردند، در شکل نشان داده شده است. بسیاری از این عوامل سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌هایشان را مورد هدف قرار می‌دهند. تخلیه سلول B توسط آنتی‌بادی ضد CD20 نیز موجب کاهش پاسخ‌های پاتولوژیک سلول T می‌شود (نشان داده نشده است).

APC: Antigen-presenting cell, CTLA4: Cytotoxic T lymphocyt antigen-4; IL: Interleukin, JAK: janus kinases, TCR: T cell receptor, TNF: tumor necrosis factor, TNFR-Ig: TNF receptor-immunoglobulin.

شامل کوریومننژیت لنفوسیتی (lymphocytic choriomeningitis) در موش‌ها و اشکال خاص از هپاتیت ویروسی در انسان‌ها می‌باشد (فصل ۱۶ را ببینید).

CTL ها می‌توانند در آسیب بافتی در اختلالات خودایمن که در آنها تخریب سلول‌های خاصی از میزبان یک جزء شاخص بیماری محسوب می‌شود شرکت کنند، همانند دیابت نوع ۱، که در آن سلول‌های β مولد انسولین در جزایر پانکراس تخریب می‌گردند. CTLها باعث آسیب به اندام‌های آلوگرافت در هنگام پاسخ‌های رد پیوند نیز می‌شوند.

رویکردهای درمانی برای بیماری‌های ایمونولوژیک

یکی از تأثیرگذارترین موفقیت‌های ایمونولوژی، گسترش درمان‌های جدید برای بیماری‌های ایمونولوژیک بر مبنای درک مکانیسم‌های پایه این بیماری‌ها بوده است (شکل ۹-۱۹). درمان‌ها می‌توانند به گروه‌های مختلفی تقسیم شوند.

عوامل ضدالتهابی با طیف عملکردی وسیع

اساس درمان بیماری‌های افزایش حساسیت برای سال‌های

بسیار داروهای ضدالتهاب، به خصوص کورتیکواستروئیدها بوده‌اند. این گونه داروها مانع از ترشح سایتوکاین‌ها و سایر مدیاتورهای التهاب می‌شوند و بنابراین التهاب مرتبط با پاسخ‌های ایمنی پاتولوژیک را کاهش می‌دهند. داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی به طور رایج جهت کاهش پاسخ‌های التهابی خفیف‌تر استفاده می‌گردند.

آنتاگونیست‌های سایتوکاین

شمار زیادی از سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌های آنها که در التهاب درگیر هستند، توسط آنتاگونیست‌های اختصاصی برای درمان بیماری‌های التهابی مزمن با واسطه سلول T مورد هدف قرار می‌گیرند (جدول ۵-۱۹). اولین آنتاگونیست‌های بالینی موفق، سایتوکاین TNF را هدف قرار دادند و شامل یک فرم محلول پذیرنده TNF و آنتی‌بادی‌های anti-TNF بود که به TNF متصل می‌شوند و آن را خنثی می‌کنند. این عوامل برای بسیاری از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA)، بیماری کرون و پسوریازیس، مفید بوده‌اند. آنتی‌بادی‌های ضد پذیرنده IL-6 نیز در برخی از انواع آرتریت با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته است. آنتاگونیست‌های سایر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و پذیرنده‌های آنها مانند IL-1، IL-12، IL-17 و پذیرنده‌های سایتوکاین‌های IL-12، IL-17 و IL-23 هم‌اکنون برای بیماری‌های التهابی گوناگونی تأیید شده‌اند، و بسیاری از انواع دیگر در کارآزمایی‌های بالینی می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ضد سایتوکاین‌های Th2 یا پذیرنده‌های آنها برای درمان بیماری‌های آلرژیک تأیید شده‌اند (فصل ۲۰ را ببینید). علاوه بر این عوامل بیولوژیک، ملکول‌های کوچک مهارکنندهٔ کینازهای JAK (واسطه مهم سیگنال‌رسانی داخل سلولی انواع مختلفی از پذیرنده‌های سایتوکاینی؛ فصل ۷) نیز جهت مهار عملکرد سایتوکاین در آرتریت روماتوئید، و مهارکننده‌های سایر کینازها (مانند ملکول انتقال پیام در سلول B به نام BTK) برای بیماری‌های ایجاد شده به واسطه آنتی‌بادی (مانند RA و SLE) تأیید شده‌اند.

تخلیه سلول‌ها و آنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی که باعث می‌شوند تا تمامی سلول‌های لنفوئید یا فقط سلول‌های B یا فقط سلول‌های T تخلیه شوند، در درمان بیماری‌های التهابی به کار می‌روند. در فصل ۵، فهرستی از برخی از آنتی‌بادی‌های تخلیه کننده که در کار بالینی استفاده می‌شود قرار داده‌ایم (جدول ۳-۵ را ببینید). یک پیشرفت جدید، استفاده موفق از آنتی‌بادی ضد CD20 (ریتوکسیماب rituximab) است که تنها سلول‌های B را حذف می‌کند، و برای درمان بیماری‌هایی به کار می‌رود که قبلاً تصور می‌شد به طور عمده توسط التهاب با واسطهٔ سلول T ایجاد می‌شوند. این درمان تأثیر خود را در برخی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) و مالتیپل اسکلروزیس (MS) نشان داده است. اثربخشی آنتی CD20 را ممکن است به نقش سلول‌های B به عنوان سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) در پاسخ‌های سلول T، به ویژه در تولید و حفظ سلول‌های T خاطره مرتبط دانست. پلاسمافرز برای حذف اتوآنتی‌بادی‌های در گردش و کمپلکس‌های ایمنی مورد استفاده قرار گرفته است.

سایر عوامل بیولوژیک

CTLA4-Ig، یک پروتئین فیوژن که از دومن خارج سلولی CTLA-4 و قسمت IgG Fc ساخته شده است، کمک محرک‌های B7 را مهار می‌کند (فصل ۹) و جهت درمان آرتریت روماتوئید و رد پیوند مورد تأیید قرار گرفته است. آنتی‌بادی‌های بر ضد اینتگرین‌ها برای مهار مهاجرت لکوسیت به بافت‌ها، مخصوصاً سیستم اعصاب مرکزی (CNS) در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس (anti-VLA-4) و روده در بیماران IBD مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

IgG داخل وریدی

ایمونوگلبولین داخل وریدی Pooled IgG شده از دهنده‌های سالم (IVIG) است که به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود. IVIG اثرات مفیدی در برخی بیماری‌های خودایمن مانند ایمیون ترومبوسیتوپنی و آنمی همولیتیک دارند. روشن نیست که چگونه این عامل، که محتوی IgGهای بسیاری با ویژگی‌های نامشخص است از واکنش‌های ازدیاد حساسیت جلوگیری می‌کند؛ یک احتمال این است که IgG به پذیرنده مهاری Fc (FcγRIIB) روی لنفوسیت‌های B (فصل ۱۲ را ببینید) و سلول‌های دندریتیک متصل می‌شود و بنابراین

جدول ۵-۱۹. نمونه‌هایی از آنتاگونیست‌های سایتوکاین‌ها در کاربرد بالینی یا کارآزمایی بالینی

سایتوکاین یا پذیرنده هدف‌گیری شده	اثرات بیولوژیک پیش‌بینی شده آنتاگونیست	کاربردهای بالینی
TNF	مهاجرت لکوسیتی به مناطق التهاب را مهار می‌کند.	آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، بیماری التهابی روده
IL-1	مهاجرت لکوسیتی به مناطق التهاب را مهار می‌کند.	سندرم‌های خودالتهابی نادر، نقرس شدید، آرتریت روماتوئید
پذیرنده IL-6	مهار التهاب، پاسخ‌های آنتی‌بادی؟	آرتریت ایدیوپاتیک جوانان، آرتریت روماتوئید
IL-17	فراخوانی لکوسیتی به مناطق التهاب را مهار می‌کند.	پسوریازیس
پذیرنده IL-17	مهاجرت لکوسیتی به مناطق التهاب را مهار می‌کند	پسوریازیس
زنجیره p40 از IL-12 و IL-23	پاسخ‌های Th1 و Th17 را مهار می‌کند.	بیماری التهابی روده، پسوریازیس
پذیرنده IL-2 (CD25)	تکثیر سلول T با واسطهٔ IL-2 را مهار می‌کند.	رد حاد پیوند
BAFF	کاهش بقای لنفوسیت‌های B	لوپوس اریتماتوز سیستمیک

این جدول فهرستی از مثال‌های آنتاگونیست‌هایی بر علیه سایتوکاین‌ها است (آنتی‌بادی یا پذیرنده‌های محلول) که برای کاربرد بالینی یا کارآزمایی‌ها مورد قبول قرار گرفته‌اند. آنتی‌بادی‌های منوکلونال اختصاصی برای هر یک از اهداف لیست شده در استفاده بالینی هستند؛ پذیرنده محلول TNF و آنتاگونیست‌های پذیرنده IL-1 نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند.BAFF: B cell activating factor; IL: interleukin; TNF: tumor necrosis factor

تولید اتوآنتی‌بادی و پاسخ‌های التهابی را تضعیف می‌کند. IVIG همچنین می‌تواند با آنتی‌بادی‌های پاتوژنیک برای اتصال به پذیرنده Fc نوزادی (FcRn)، که در بالغین برای محافظت آنتی‌بادی‌ها از کاتابولیسم عمل می‌کند، رقابت کند (فصل ۵ را ببینید)، که منجر به کاهش نیمه‌عمر آنتی‌بادی‌های پاتوژنیک می‌شود.

درمان‌های القاءکننده تولرانس

تلاش‌های مستمر برای درمان‌های اختصاصی بیشتر برای بیماری‌های التهابی ایجاد شده به واسطه ایمنی آداپتیو، همانند القاء تحمل در سلول‌های T ایجادکننده بیماری وجود دارد. مالتیپل اسکلروزیس و دیابت نوع ۱، دو بیماری هستند که در آنها آنتی‌ژن‌های هدف تعریف شده‌اند؛ در هر دو بیماری، کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام می‌باشند که در آنها آنتی‌ژن‌ها (به ترتیب پپتیدهای پروتئین اصلی میلین [MBP] و انسولین) به روش‌هایی به بیماران تجویز می‌شوند که باعث مهار لنفوسیت‌های اختصاصی این آنتی‌ژن‌ها شوند. خطری که همراه با بسیاری از درمان‌هایی که اجزاء مختلف سیستم ایمنی را مهار می‌کنند این است که درمان‌ها با عملکرد طبیعی سیستم ایمنی در مبارزه با میکروب‌ها تداخل می‌کنند و بنابراین افراد را مستعد عفونت‌ها می‌نمایند. تحمل اختصاصی آنتی‌ژن با هدف قرار دادن انتخابی لنفوسیت‌های ایجاد کننده بیماری از این مشکل جلوگیری می‌کند.

توجهی نیز در به کار بردن دانش‌مان در زمینهٔ سلول‌های T تنظیمی (Tregs) جهت درمان بیماری‌های التهابی وجود دارد. کارآزمایی‌های بالینی متعددی که در حال انجام می‌باشند، سلول‌های T تنظیمی (Treg) بیماران را جدا نموده و آنها در محیط کشت توسعه داده و فعال می‌کنند، و سپس به بدن فرد بیمار برمی‌گردانند. رویکرد دیگری که جهت درمان بیماران انجام می‌شود، استفاده از مقادیر کم از IL-2 می‌باشد، که انتظار می‌رود باعث فعال شدن و حفظ بیشتر سلول‌های Treg نسبت به سلول‌های مجری گردد، یا IL-2ای که جهت اتصال ترجیحی به CD25 دچار موتاسیون گشته است، زنجیره پذیرنده IL-2 که به طور ثابت و به مقدار زیادی بر روی Tregها بارز می‌گردد.

بیماری‌های ایمونولوژیک انتخابی: پاتوژنز و راهبردهای درمانی

در بخش بعدی، ما پاتوژنز بیماری‌های انتخاب شده که توسط آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T ایجاد می‌شوند و کاربرد

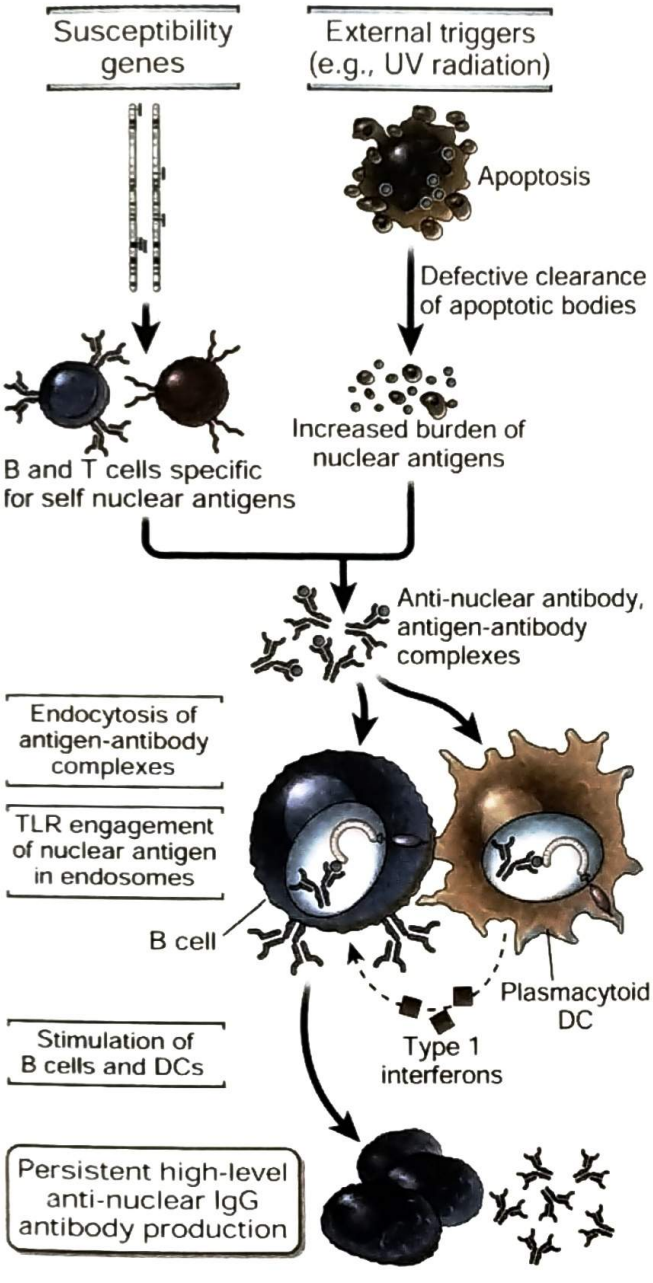
درمان‌های جدید برای این بیماری‌ها را توصیف می‌کنیم. هدف از این بحث بیان جزئیات بالینی نیست، بلکه تمرکز بر روی توصیف چگونگی واکنش‌های ایمنی غیرطبیعی در بیماری می‌باشد.

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE): نمونه اصلی بیماری با واسطه کمپلکس ایمنی

SLE یک بیماری خودایمن چندسیستمی مزمن با دوره‌های بهبودی و عود است که به طور عمده زنان را با میزان بروز ۱ در ۷۰۰ بین سنین ۲۰ تا ۶۰ سالگی در ایالت متحده گرفتار می‌کند (تقریباً ۱ در ۲۵۰ بین زنان سیاه‌پوست) و نسبت ابتلا زن به مرد، ۱۰ به ۱ می‌باشد. SLE به عنوان یک بیماری کمپلکس ایمنی انسانی کلاسیک در نظر گرفته می‌شود. تظاهرات بالینی اصلی، راشهای جلدی، التهاب مفصل (arthritis) و گلومرولونفریت هستند ولی آنمی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و اختلالات عصبی روانی نیز شایع می‌باشند. در بیماران مبتلا به SLE، اتوآنتی‌بادی‌های بسیار متنوعی یافت می‌شوند. متداول‌ترین آنها آنتی‌بادی‌های ضد هسته به ویژه آنتی‌بادی‌های ضد ـ DNA می‌باشند، بقیه شامل آنتی‌بادی‌هایی بر علیه ریبونوکلئوپروتئین‌ها، هیستون‌ها و آنتی‌ژن‌های هستک هستند. کمپلکس‌های ایمنی تشکیل شده از این اتوآنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌های اختصاصی آنها مسئول ایجاد گلومرولونفریت، آرتریت و واسکولیت می‌باشد که شریان‌های کوچک و مویرگ‌های سراسر بدن را گرفتار می‌کند. آنمی همولیتیک و ترومبوسیتوپنی به ترتیب در نتیجه تولید اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه گلبولهای قرمز و پلاکت‌ها به وجود می‌آیند. آزمون تشخیصی اصلی برای بیماری، حضور آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای است؛ آنتی‌بادی‌های تولیدشده علیه DNA دورشته‌ای طبیعی برای SLE اختصاصی می‌باشد.

پاتوژنز لوپوس اریتماتوز سیستمیک

در بیماری SLE عوامل ژنتیکی و محیطی در شکست تولرانس لنفوسیت‌های B و T خودواکنشگر نقش دارند. در بین فاکتورهای ژنتیکی، توارث آلل‌های خاص HLA (آنتی‌ژن لکوسیتی انسان) جای دارند. خطر نسبی (relative risk) ابتلا به بیماری برای افرادی که دارای HLA-DR2 یا HLA-DR3 هستند، ۲ تا ۳ برابر می‌باشد. اگر هر دو هاپلوتیپ وجود داشته باشد، خطر نسبی odds ratio در حدود



شکل ۱۰-۱۹. یک مدل برای پاتوژنز لوپوس اریتماتوز سیستمیک. در این مدل فرضی، ژن‌های مستعدکننده متعدد در حفظ تحمل به خود مداخله می‌کنند و محرک‌های خارجی منجر به تداوم آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌شوند. نتیجه یک پاسخ آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی است که با فعال‌سازی وابسته به TLR سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B توسط اسیدهای نوکلئیک و تولید اینترفرون‌های نوع ۱ تشدید می‌شود. IgG: immunoglobuline G, UV: ultraviolet.

۵ خواهد بود. کمبودهای ژنتیکی پروتئین‌های اجزای مسیر کلاسیک کمپلمان به ویژه C1q، C2 یا C4 در حدود ۵٪ بیماران مبتلا به SLE دیده می‌شود. کمبودهای کمپلمان باعث پاکسازی ناقص کمپلکس‌های ایمنی و سلول‌های آپوپتوتیک و شکست تحمل سلول‌های B می‌شوند. یک پلی‌مرفیسم در پذیرنده Fc مهاری FcγRIIB در برخی از بیماران توصیف شده است؛ این پلی‌مورفیسم ممکن است در کنترل ناکافی فعال‌شدن سلول B یا نقص در کاهش پاسخ‌های التهابی در سلول‌های ایمنی ذاتی نقش داشته باشد. بسیاری از ژن‌های دیگر با مطالعات همبستگی گسترده ژنومی (genome-wide association) مشخص شده‌اند و نقش برخی از اینها مانند فسفاتاز PTPN22 در فصل ۱۵ شرح داده شده است. عوامل محیطی از جمله در معرض بودن با اشعه ماوراء بنفش (UV) فرض شده است که به مرگ آپوپتوتیک سلول‌های پوست و آزادسازی آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌انجامد.

دو مشاهده منجر به فرضیه‌های جدیدی از پاتوژنز SLE شد. اول این که مطالعات در بیماران آشکار نموده که سلول‌های خونی، یک ویژگی مولکولی جالبی (الگوی بروز ژنی) را نشان می‌دهند که نشانگر برخورد با IFN-α است، IFN-α یک اینترفرون نوع ۱ است که عمدتاً توسط سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید تولید می‌شود. برخی مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید از بیماران SLE، مقادیر غیرطبیعی بالای IFN-α را تولید می‌کنند. دوم این که مطالعات در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که پذیرنده‌های شبه تول (TLRs)، که DNA و RNA را شناسایی می‌کنند، مخصوصاً TLR9 که DNA و TLR7 که RNA را شناسایی می‌کنند، نقشی را در فعال‌سازی سلول‌های B اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی بازی می‌کنند. بر پایه این مطالعات، یک مدل برای پاتوژنز SLE پیشنهاد شده است (شکل ۱۰-۱۹). براساس این مدل، تابیدن اشعه UV و سایر صدمات محیطی منجر به آپوپتوز سلول‌ها می‌شوند. پاکسازی ناکافی هسته این سلول‌ها، که قسمتی به دلیل نقایص مکانیسم‌های پاکسازی همانند پروتئین‌های کمپلمان و نوکلئازهایی نظیر TREX1 می‌باشد، منجر به افزایش سطح آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌گردد. پلی‌مورفیسم در ژن‌های متعدد مستعدکننده برای لوپوس منجر به ضعف توانایی برای حفظ تحمل خودی در لنفوسیت‌های B و T می‌شود که به این دلیل، لنفوسیت‌های خود واکنشگر عملکردی باقی می‌مانند. اختلال در تحمل سلول B ممکن است به دلیل وجود نقایصی در ویرایش پذیرنده یا در حذف سلول‌های B نابالغ در مغز استخوان یا در تحمل محیطی باشد. سلول‌های B خوواکنشگر که تحمل در آنها ایجاد نشده است، توسط آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی تحریک می‌شوند و آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌ها تولید می‌شوند. کمپلکس‌های آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌ها به پذیرنده‌های Fc روی سلول‌های دندریتیک و به پذیرنده آنتی‌ژنی روی سلول‌های B متصل می‌شوند و ممکن است به داخل اندوزوم‌ها فرو برده شوند. اجزاء اسید نوکلئیک، TLR های اندوزومی را درگیر می‌کنند و سلول‌های B را تحریک می‌کنند تا اتوآنتی‌بادی‌ها را تولید کنند و سلول‌های دندریتیک، مخصوصاً سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید را فعال می‌کنند تا IFN-α تولید کنند که پاسخ ایمنی را باز هم افزایش می‌دهد و ممکن است آپوپتوز بیشتری ایجاد کند. نتیجه خالص، یک سیکل آزادسازی آنتی‌ژن و فعال‌سازی ایمنی است که به تولید اتوآنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا می‌انجامد.

درمان‌های جدید برای لوپوس اریتماتوز سیستمیک

پیشرفت‌های اخیر در شناخت از SLE ما را به رویکردهای درمانی جدید هدایت می‌کند اما موفقیت چندانی به دست نیامده است. توجه بسیار زیادی به حذف سلول‌های B با استفاده از یک آنتی‌بادی بر ضد پروتئین CD20 روی سطح سلول‌های B وجود دارد. اما کارآزمایی‌های بالینی با استفاده از آنتی‌بادی ضد CD20 موفقیت‌های کمی داشته است. در حال حاضر یک آنتی‌بادی که فاکتور رشد سلول B، BAFF را مهار می‌کند برای درمان SLE مورد تأیید قرار گرفته است ولی تنها کارایی متوسطی داشته است. رویکردهای دیگری که مورد آزمایش قرار گرفته‌اند شامل ترکیبی از تخلیه سلول B به همراه تخلیه پلاسماسل‌های با عمر طولانی به وسیلهٔ مهارکننده‌های پروتئازوم (که منجر به تجمع پروتئین‌های بد تاخورده و در نهایت مرگ سلول می‌گردد) و همچنین

فعال‌سازی سلول‌های Treg با استفاده از تجویز دوز کم IL-2 به بیماران می‌باشد (فصل ۱۵ را ببینید). برخلاف درگیری IFN-α در این بیماری، در کارآزمایی‌های بالینی، سودمندی آنتی‌بادی‌ها علیه IFN-α و یا پذیرنده آن موفقیت‌آمیز نبوده است.

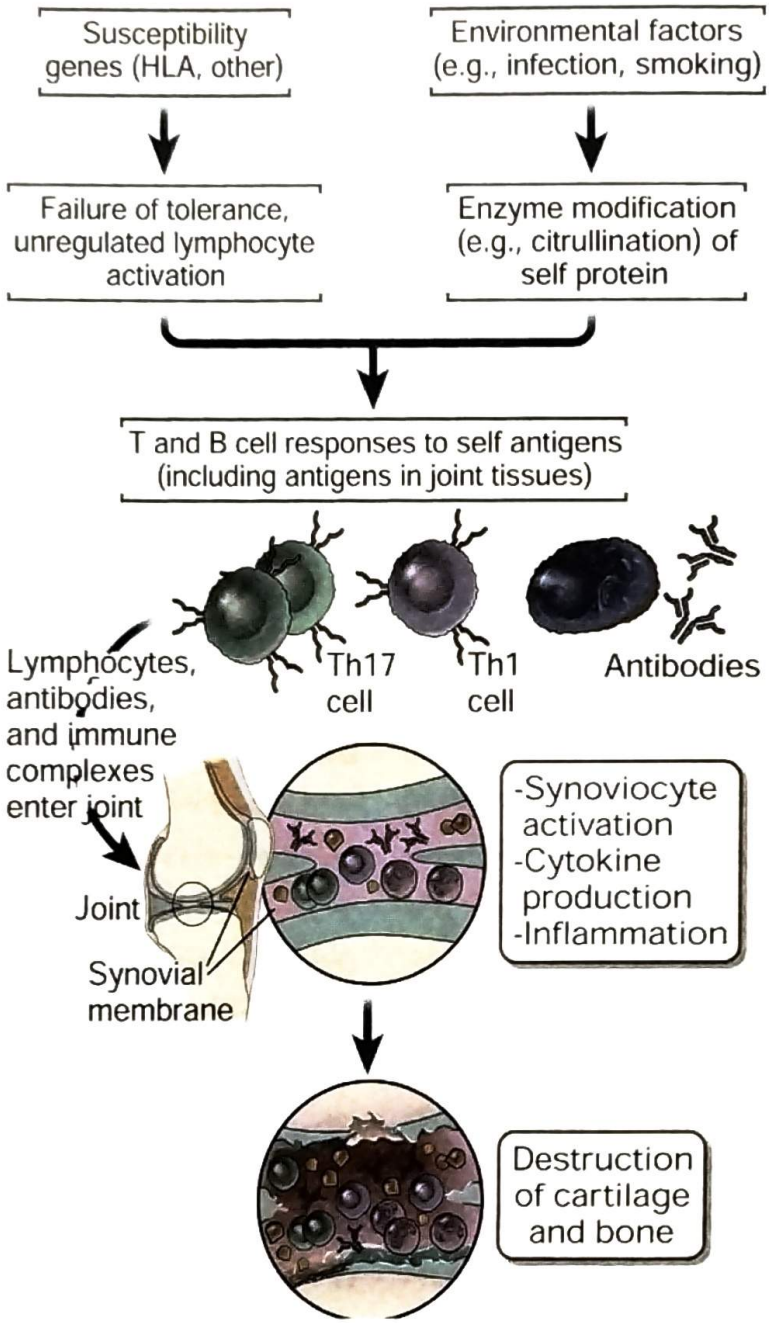
آرتریت روماتوئید (RA)

RA یک بیماری التهابی است که مفاصل کوچک و بزرگ اندام‌ها شامل انگشتان دست و پا، مچ‌ها، شانه، زانوها و قوزک پاها را گرفتار می‌کند. بیماری با التهاب سینوویوم همراه با تخریب غضروف مفاصل و استخوان مشخص می‌شود، به طوری که نمای مرفولوژیک آن نشان‌دهندهٔ یک پاسخ ایمنی موضعی می‌باشد. هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال می‌توانند در پیشرفت سینوویت نقش داشته باشند. سلول‌های $CD4^+$ Th1 و Th17، لنفوسیت‌های B فعال‌شده، پلاسماسل‌ها، ماکروفاژها و نیز دیگر سلول‌های التهابی در سینوویوم ملتهب یافت می‌شوند و در موارد شدید ممکن است فولیکول‌های لنفاوی نیز وجود داشته باشند که به خوبی شکل گرفته‌اند و دارای مراکز زایگر هستند (اندام‌های لنفاوی ثالثیه نامیده می‌شوند). سایتوکاین‌های مختلف شامل IL-1، IL-8، TNF، IL-6، IL-17 و IFN-γ در مایع سینوویال (مفصلی) یافت شده‌اند. اعتقاد بر این است که سایتوکاین‌ها لکوسیت‌ها را فراخوانی می‌کنند و محصولات آنها آسیب بافتی ایجاد می‌کنند و سلول‌های سینوویال مقیم را فعال می‌کنند تا آنزیم‌های پروتئولیتیک نظیر کلاژناز را تولید کنند که سبب تخریب غضروف، رباطها و تاندون‌های مفاصل می‌شوند. تخریب استخوان در آرتریت روماتوئید ناشی از افزایش فعالیت استئوکلاست در مفاصل می‌باشد و احتمالاً با تولید یک سایتوکاین از خانواده TNF یعنی لیگاند RANK (Receptor activator of nuclear factor κB) به وسیله سلول‌های T فعال ارتباط دارد. لیگاند RANK به RANK که یک عضو از خانواده پذیرنده TNF بر سطح سلول‌های پیش‌ساز استئوکلاست است، اتصال می‌یابد و باعث القای تمایز و فعال‌شدن این سلول‌ها می‌گردد. عوارض سیستمیک RA شامل واسکولیت که احتمالاً به وسیلهٔ کمپلکس‌های ایمنی به وجود می‌آید و نیز آسیب ریوی به همراه فیبروز می‌باشد.

اگرچه تأکید بسیاری در مطالعات RA بر نقش سلول‌های T بوده است، ولی آنتی‌بادی‌ها نیز ممکن است در تخریب مفصل نقش داشته باشند. سلول‌های B فعال و پلاسماسل‌ها معمولاً در سینوویوم مفاصل مبتلا حضور دارند. بیماران غالباً آنتی‌بادی‌های گردشی از نوع IgM یا IgG دارند که با نواحی Fc (و به ندرت Fab) مولکول‌های IgG خودی واکنش نشان می‌دهند. این اتوآنتی‌بادی‌ها به نام فاکتورهای روماتوئیدی نامیده می‌شوند و حضور آنها به عنوان یک تست تشخیصی برای RA به کار می‌رود. یک نوع دیگر آنتی‌بادی که حداقل در بیش از نیمی از بیماران یافت شده است برای پروتئین‌های سیترولینه اختصاصی می‌باشد (این آنتی‌بادی‌ها تحت عنوان آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین سیترولینه شده (anti-citrulinated protein antibodies) یا ACPAs نامیده می‌شوند به این علت که این آنتی‌بادی‌ها با اتصال به پپتیدهای سیترولینه ارزیابی می‌شوند). این آنتی‌ژن‌هایی که به طریق شیمیایی تغییر یافته‌اند از پروتئین‌هایی مانند ویمنتین (vimentin) و فیبرینوژن مشتق می‌شوند، که در یک محیط التهابی با تبدیل آنزیمی واحدهای آرژینین به سیترولین تغییر می‌یابند. در حدود ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران RA دارای فاکتور روماتوئید و یا ACPAs بوده و گفته می‌شود که این بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید seropositive هستند، که از فرم non-seropositive شدیدتر می‌باشد. بسیاری از افراد seropositive فاقد علامت مطالعه شده‌اند و مشاهده شده است که این بیماری به طور تدریجی ایجاد می‌شود. هر دو نوع آنتی‌بادی مارکر تشخیصی بوده و ممکن است در تشکیل کمپلکس‌های ایمنی پاتوژنیک شرکت کنند.

پاتوژنز آرتریت روماتوئید

همانند سایر بیماری‌های خودایمن، RA یک اختلال پیچیده است که در آن فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در شکست تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی مشارکت می‌کنند. ویژگی (specificity) سلول‌های T و B پاتوژنیک هنوز ناشناخته است، اگرچه هر دو دسته سلول‌های T و B که پروتئین‌های سیترولینه را تشخیص می‌دهند، شناسایی شده‌اند. استعداد ابتلا به آرتریت روماتوئید با هاپلوتیپ HLA-DR4 و تعداد کمی از الل‌های دیگر HLA-DR ارتباط دارد، که تمامی آنها



شکل ۱۱-۱۹. یک مدل برای پاتوژنز آرتریت روماتوئید. براساس این مدل، پروتئین‌های سیترولینه که توسط محرک‌های محیطی القاء می‌شوند، پاسخ‌های سلول T و آنتی‌بادی را در افراد مستعد از نظر ژنتیکی القاء می‌نمایند. سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها به مفاصل وارد می‌شوند، به پروتئین‌های خودی پاسخ می‌دهند و باعث آسیب بافتی عمدتاً با ترشح سایتوکاین و احتمالاً با مکانیسم‌های اجرایی وابسته به آنتی‌بادی می‌شوند. تغییرات پروتئینی به جز سیترولینه‌شدن نیز می‌توانند همین نتیجه را داشته باشند. HLA: Human leukocyte antigen

یک قطعه ۵ واحدی (اسید آمینه) مشترک (که shared epitope نامیده می‌شود) در شیار اتصالی به پپتید دارند. مطالعات اخیر همبستگی گسترده ژنومی (genome-wide association) تعداد زیادی از ژن‌هایی که پلی‌مورفیسم آنها با RA ارتباط دارد را نشان داده‌اند. یک ارتباط با ژن کدکننده یک تیروزین فسفاتاز به نام PTPN22 وجود دارد که در فصل ۱۵ بحث شده است.

شناخت ACPAها به ایده‌های جدیدی در مورد پاتوژنز RA انجامیده است (شکل ۱۱-۱۹). برخی از اولین آنتی‌بادی‌های ACPA از ایزوتایپ IgA هستند، از این رو

فرض می‌شود که این بیماری در نواحی مخاطی، از جمله مجاری تنفسی، آغاز شده است. براساس یک مدل، آسیب‌های محیطی همانند سیگارکشیدن و بعضی عفونت‌ها، باعث القای سیترولینه‌شدن پروتئین‌های خودی می‌شوند که منجر به ایجاد اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی جدید می‌شود. این اپی‌توپ‌هایی که از نظر شیمیایی تغییر یافته‌اند، به عنوان نئوآنتی‌ژن مطرح بوده که به طور طبیعی بارز نمی‌شوند، و به همین دلیل بر علیه این آنتی‌ژن‌ها تحمل وجود ندارد. افرادی که دارای الل‌های HLAای هستند که قادر به عرضه این اپی‌توپ‌ها می‌باشند، پاسخ‌های سلول T و آنتی‌بادی بر علیه پروتئین‌ها ایجاد می‌کنند. اگر این پروتئین‌های خودی تغییر یافته در مفاصل حضور داشته باشند، سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها به مفاصل حمله می‌کنند. سلول‌های Th17 و احتمالاً Th1 سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که لکوسیت‌ها را به مفاصل فرا می‌خوانند و سلول‌های سینوویال را فعال می‌کنند تا کلاژنازها و سایر آنزیم‌ها را تولید کنند. نتیجه اصلی، تخریب پیشرونده غضروف و استخوان است. پاسخ‌های ایمنی مزمن در مفاصل ممکن است منجر به تشکیل بافت‌های لنفاوی ثالثیه در سینویوم شوند و این بافت‌ها احتمالاً واکنش التهابی موضعی را حفظ و گسترش می‌دهند.

درمان‌های جدید برای آرتریت روماتوئید

شناخت نقش مرکزی سلول‌های T و سایتوکاین‌ها در بیماری به پیشرفت قابل توجهی در درمان منجر شده است که در آن مولکول‌های اختصاصی براساس فهم علمی مورد هدف قرار می‌گیرند. در بین این درمان‌های جدید، مهمترین آنها آنتاگونیست‌های TNF هستند که دورهٔ بیماری را در بسیاری از بیماران از یک تخریب مفصلی پیشرونده و غیرقابل تغییر به یک التهاب مزمن پیش‌رونده آرام اما قابل کنترل تغییر داده‌اند. در طی ۵ تا ۱۰ سال گذشته، درمان‌های هدفمند متنوع دیگری ایجاد شده‌اند. بلوکه کردن سایتوکاین‌هایی به غیر از TNF نیز مؤثر بوده است که شامل یک آنتی‌بادی که پذیرنده IL-6 را بلوکه می‌کند، یک آنتاگونیست IL-1 و نیز یک مولکول کوچکی که سیگنال‌رسانی JAK را مهار می‌کند. ممانعت از فعال شدن سلول T، با بلوکه کردن تحریک کمکی B7:CD28 توسط CTLA4-Ig انجام می‌شود (فصل ۹ را ببینید). تخلیه سلول B با استفاده از آنتی‌بادی ضد CD20 نیز مؤثر بوده است اگرچه، مکانیسم‌های زمینه‌ای این اثر به خوبی درک نشده است.

مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمن در CNS است که در آن سلول‌های $CD4^+$ T از زیررده‌های Th1 و Th17 بر علیه آنتی‌ژن‌های میلین خودی واکنش می‌دهند که منجر به التهاب همراه با فعال‌شدن ماکروفاژها در اطراف اعصاب در مغز و طناب نخاعی، تخریب میلین، اختلالات هدایت عصبی و نقایص نورولوژیک می‌شوند. این بیماری شایع‌ترین بیماری نورولوژیک در بالغین جوان است. در مشاهدات پاتولوژی، التهاب در ماده سفید سیستم اعصاب مرکزی (CNS) و از دست‌رفتن میلین دیده می‌شود. علایم بالینی آن ضعف، فلج و علایم چشمی می‌باشند که تشدید (exacerbation) و تخفیف (remission) می‌یابند؛ تصویربرداری از CNS در بیماران با بیماری فعال، تشکیل مکرر ضایعات جدید را نشان می‌دهد.

MS با انسفالومیلیت خودایمن تجربی (EAE) در موش، موش صحرائی و خوکچهٔ هندی و پریمات‌های غیرانسان، مدل‌سازی می‌شود که احتمالاً شناخته شده‌ترین مدل‌های تجربی یک بیماری خودایمن مختص عضو هستند که منحصراً توسط لنفوست‌های T ایجاد می‌شوند. EAE را می‌توان با ایمونیزه کردن حیوانات توسط آنتی‌ژن‌هایی که به طور طبیعی در میلین سیستم عصبی مرکزی (CNS) وجود دارند نظیر پروتئین اصلی میلین، (myelin basic protein [MBP]، پروتئین پروتئولیپید (proteolipid protein) و گلیکوپروتئین اولیگودندروسیت میلین، (myelin oligodendrocyte glycoprotein) به همراه ادجوان حاوی مایکوباکتریوم کشته شده با حرارت، که برای تحریک پاسخ‌های قوی سلول T مورد نیاز است، ایجاد کرد. در حدود ۱ تا ۲ هفته بعد از ایمونیزاسیون، حیوانات به انسفالومیلیت مبتلا می‌شوند که با ارتشاح‌های متشکل از لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها در اطراف عروق در ماده سفید CNS و متعاقب آن از دست‌رفتن میلین مشخص می‌شود. ضایعات نورولوژیک می‌توانند خفیف و خودمحدود شونده یا مزمن و عودکننده باشند. این ضایعات منجر به فلج پیش‌رونده یا عودکننده و

تخفیف‌یابنده می‌شوند. بیماری می‌تواند توسط سلول‌های T از حیوانات بیمار به حیوانات سالم منتقل شود. اگرچه آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های میلینی در بیماران و همچنین مدل‌های حیوانی یافت شده‌اند، اهمیت پاتوژنیک این آنتی‌بادی‌ها مشخص نشده است.

پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس

شواهد بسیاری وجود دارد که EAE توسط سلول‌های $CD4^+$ Th1 و Th17 اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی در میلین به وجود می‌آید. به علت شباهت با بیماری تجربی، اعتقاد بر این است که MS نیز توسط سلول‌های Th1 و Th17 اختصاصی میلین به وجود می‌آید و این سلول‌ها در بیماران شناسایی شده‌اند و از خون و CNS جدا شده‌اند. این که چگونه این سلول‌ها در بیماران فعال شده‌اند به صورت یک معما باقی مانده است. یک تئوری این است که یک عفونت، به احتمال بسیار زیاد یک عفونت ویروسی، سلول‌های T واکنش دهنده علیه میلین خودی را توسط پدیده تقلید مولکولی فعال می‌کند (فصل ۱۵ را ببینید). تحمل به خود می‌تواند به علت توارث ژن‌های مستعدکننده از بین برود. دوقلوهای همسان ۲۵ تا ۳۰ درصد احتمال ابتلا همزمان به MS را دارند، در حالی که دوقلوهای ناهمسان ۶ درصد احتمال ابتلا همزمان را دارند. این مشاهدات به نقش فاکتورهای ژنتیکی در ایجاد بیماری اشاره می‌کند و اما هم‌چنین بیانگر این است که ژنتیک فقط می‌تواند در بخشی از خطر ایجاد بیماری شرکت داشته باشد. پلی‌مرفیسم‌های ژنتیکی در ارتباط با MS شامل لوکوس HLA می‌باشد که HLA-DRB1*1501 بیشترین ارتباط را دارد. مطالعات همبستگی گسترده ژنومی (Genome-wide association) و دیگر آنالیزهای ژنومی نشان داده‌اند که بیش از ۱۰۰ واریانت ژنتیکی وجود دارد که در خطر ایجاد بیماری شرکت می‌کنند، و اکثراً نقشه این ژن‌ها در قسمت عملکردی سیستم ایمنی واقع شده است. یک همبستگی جالب با یک پلی‌مورفیسم در ناحیه غیر کدکننده از ژن زنجیره α پذیرنده IL-2، CD25، وجود دارد که این پلی‌مورفیسم ممکن است تولید و حفظ سلول‌های T مجری و یا سلول‌های T تنظیمی (Tregs) را تغییر دهد. مطالعات دیگری پیشنهاد کرده‌اند که حفظ سلول‌های T تنظیمی در خون محیطی در بیماران MS دچار نقص می‌باشد، اما این که به چه میزان این مسئله در شکست تحمل به خود مشارکت می‌کند شناخته نشده است. هنگامی که سلول‌های T اختصاصی میلین فعال می‌شوند، به CNS مهاجرت می‌کنند، جایی که با پروتئین‌های میلین برخورد می‌کنند و سایتوکاین‌هایی را آزاد می‌کنند که ماکروفاژها و سلول‌های T بیشتری را فرا می‌خوانند و فعال می‌کنند که این امر خود منجر به تخریب میلین می‌شود. مطالعات EAE پیشنهاد می‌کنند که این بیماری با فرآیندی به نام **گسترش اپی‌توپی (epitope spreading)** پیشرفت می‌کند (فصل ۱۵ را ببینید). تخریب بافتی به آزادشدن آنتی‌ژن‌های پروتئینی جدید و بروز اپی‌توپ‌های جدید که قبلاً پنهان بودند، منجر می‌شود و این امر سلول‌های T خودواکنشگر بیشتری را فعال می‌کند.

درمان‌های جدید برای مالتیپل اسکلروزیس

ایمونوتراپی برای MS در گذشته بر رویکردهایی تکیه داشت که اساس علمی آنها کاملاً شناخته نشده بود. این رویکردها شامل تجویز اینترفرون β است که می‌تواند پاسخ‌های سایتوکاینی را تغییر دهد و درمان با یک پلی‌مر راندوم ۴ اسید آمینه‌ای است که فرض می‌شود به مولکول‌های HLA متصل می‌شود و از عرضه آنتی‌ژن جلوگیری می‌کند. با این وجود، اخیراً روش‌های درمانی متعددی در زمینه اصلاح ایمنی و براساس اصول منطقی، گسترش یافته است. در یکی از آنها از یک آنتی‌بادی بر ضد زیرواحد 4α از اینتگرین $\alpha4\beta1$ که VLA-4 (very late antigen 4) نیز نامیده می‌شود (فصل ۳ را ببینید)، استفاده شده است. این آنتی‌بادی مهاجرت لکوسیتی به CNS را مهار می‌کند و اثر مفید آن در بیماران مشخص شده است. با این وجود در تعداد کمی از بیماران این درمان منجر به دوباره فعال‌شدن عفونت نهفته ویروسی JC گشته است که بیماری CNS شدید و گاه کشنده‌ای را ایجاد می‌کند. یک داروی دیگر نیز اخیراً برای درمان MS تأیید شده است که با مهاجرت لکوسیتی تداخل می‌کند. این دارو که فینگولیمد (FTY720، fingolimod) نامیده می‌شود، مسیر با واسطه اسفنگوزین ۱ فسفات در سلول‌های T، که برای خروج از بافت‌های لنفوئید لازم است، را مهار می‌کند (فصل ۳ را ببینید). در یک زیر گروه بزرگ از بیماران، حذف سلول‌های B با آنتی‌بادی‌های ضد CD20 مفید واقع شده است. این نتایج

یک نقش مهم سلول‌های B را احتمالاً به عنوان APC در فعال کردن سلول‌های T پاتوژنیک پیشنهاد می‌کند. از آنجا که MBP به عنوان یک آنتی‌ژن خودی مهم شناخته می‌شود که هدف پاسخ ایمنی در MS می‌باشد، این امید وجود دارد که تجویز پپتیدهای MBP باعث القاء تحمل اختصاصی آنتی‌ژن یا تولید سلول‌های T تنظیمی اختصاصی برای آنتی‌ژن مربوطه گردد. همچنین قابل توجه می‌باشد که اکثر روش‌های درمانی برای مراحل اولیه MS، که با التهاب مشخص می‌شود، سودمند هستند، اما در MS پیشرفته که با تخریب عصب مشخص می‌گردد و علت اصلی ناتوانی دائمی می‌باشد، مؤثر واقع نمی‌شوند. این درک از بیماری منجر به تلاش‌های جدیدی در زمینهٔ احیاء میلین‌سازی و ترمیم آکسون‌ها و نورون‌های آسیب دیده شده است.

دیابت نوع ۱

دیابت نوع ۱، که قبلاً دیابت وابسته به انسولین نامیده می‌شد، یک بیماری متابولیک چندسیستمی است که ناشی از اختلال در تولید انسولین می‌باشد و در حدود ۰/۲٪ جمعیت ایالات متحده را گرفتار می‌کند. بیشترین سن شروع بیماری ۱۱ تا ۱۲ سالگی می‌باشد. به نظر می‌رسد بروز بیماری در آمریکای شمالی و اروپا در حال افزایش است. بیماری با هیپرگلیسمی و کتواسیدوز شناخته می‌شود. عوارض مزمن دیابت، آترواسکلروز پیشرونده شریان‌هاست که منجر به نکروز ایسکمیک اندام‌ها و اندام‌های داخلی می‌شود. انسداد میکروواسکولر سبب آسیب به رتین، گلومرول‌های کلیوی و اعصاب محیطی می‌گردد. این بیماران به علت تخریب سلول‌های بتای مولد انسولین در جزایر لانگرهانس پانکراس، دچار کمبود انسولین هستند و درمان جایگزینی مداوم هورمون در آنها مورد نیاز می‌باشد. معمولاً دوران نهفته بیماری طولانی است و سال‌های بسیاری بین مرحله شروع خودایمنی و ظهور علایم بالینی طول می‌کشد، به این دلیل که حدود ۹۰٪ یا بیشتر از جزایر لانگرهانس قبل از اینکه تظاهرات بالینی دیده شوند، تخریب شده‌اند.

پاتوژنز دیابت نوع ۱

مکانیسم‌های متعددی ممکن است در تخریب سلول‌های β شرکت کنند، از جمله التهاب با واسطهٔ سلول‌های Th1 $CD4^+$ واکنش‌گر با آنتی‌ژن‌های جزیره‌ای (شامل انسولین)، لیز سلول‌های جزیره‌ای با واسطهٔ CTLها، تولید موضعی سایتوکاین‌ها (TNF و IL-1) که به سلول‌های جزیره‌ای آسیب می‌رسانند، و اتوآنتی‌بادی‌های تولیدشده بر علیه سلول‌های جزیره‌ای. در موارد معدودی که ضایعات پانکراس در مراحل فعال اولیهٔ بیماری مورد بررسی قرار گرفته‌اند، نکروز سلولی و ارتشاح لنفوسیتی شامل سلول‌های $T CD4^+$ و $CD8^+$ مشاهده می‌شود. این ضایعه را انسولیت (insulitis) می‌نامند. در خون این بیماران، اتوآنتی‌بادی بر علیه سلول‌های جزیره‌ای و انسولین نیز شناسایی شده است. در کودکان مستعد ابتلا به دیابت که بیماری در آنها آشکار نشده است (نظیر خویشاوندان بیماران)، حضور آنتی‌بادی‌ها بر علیه سلول‌های جزیره‌ای پیش‌بینی کنندهٔ وقوع دیابت نوع ۱ می‌باشد. یک مدل حیوانی آگاهی‌دهنده از بیماری، موش دیابتیک غیرچاق (non-obese diabetic-NOD) می‌باشد که دیابت خودبه‌خودی پیدا می‌کند. در این مدل، شواهدی از نقص بقا و عملکرد سلول‌های T تنظیمی و مقاومت سلول‌های T مجری نسبت به سرکوب توسط سلول‌های Treg وجود دارد. ایده جالب دیگری که اساساً از مدل موشی به دست می‌آید، تغییرات پس از ترجمه در آنتی‌ژن‌های جزیره است که منجر به ایجاد اپی‌توپ‌های جدید گشته که پاسخ‌های ایمنی را، مشابه با نئوآنتی‌ژن‌های بیماری RA که پیشتر بحث گردید، برمی‌انگیزند.

ژن‌های متعددی با دیابت نوع ۱ ارتباط دارند. اخیراً توجه زیادی به نقش ژن‌های HLA شده است. ۹۰ تا ۹۵ درصد از سفیدپوستان مبتلا به دیابت نوع ۱، دارای HLA-DR3 یا DR4 یا هر دو می‌باشند، در حالی که این نسبت در افراد طبیعی تقریباً ۴۰٪ می‌باشد و ۴۰ تا ۵۰٪ بیماران هتروزایگوت DR3/DR4 هستند، در حالی که این نسبت در افراد سالم ۵٪ می‌باشد. ژن‌های واقعی HLA که ممکن است در پاتوژنز بیماری نقش مهمی داشته باشند آلل‌های HLA-DQ هستند که در پیوستگی نامتعادلی (linkage disequilibrium) با آلل‌های DR می‌باشند. ژن‌های غیر HLA بسیاری نیز در بیماری مشارکت می‌کنند. اولین مورد از این ژن‌ها که کشف شد، انسولین است که تکرارهای پشت سرهم در ناحیه پروموتور آن با استعداد ابتلا به بیماری ارتباط دارد. مکانیسم این ارتباط ناشناخته است و ممکن است به

میزان بروز انسولین در تیموس مربوط باشد که تعیین می‌کند آیا سلول‌های T اختصاصی انسولین در طی بلوغ حذف خواهند شد (گزینش منفی). پلی‌مورفیسم‌های متعدد دیگری در بیماران و موش‌های NOD کشف شده‌اند که شامل ژن‌های IL-2 و CD25 می‌باشند. پلی‌مورفیسم‌های مختلف در این ژن‌ها ممکن است ریسک ایجاد بیماری را افزایش یا کاهش دهند، اما اینکه چطور این پلی‌مورفیسم‌ها پاسخ‌های سلول T را تحت تأثیر قرار می‌دهند به طور کامل مشخص نشده است. برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که عفونت‌های ویروسی (برای مثال کوکساکی ویروس B4) ممکن است قبل از آغاز دیابت نوع ۱ رخ دهند که شاید با آغاز آسیب سلولی شامل التهاب و بروز کمک محرک‌ها و تحریک پاسخ خودایمن همراه باشند. با این وجود، اطلاعات اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که عفونت‌های مکرر علیه دیابت نوع ۱ محافظت ایجاد می‌کنند و این موضوع شبیه مدل NOD است. در واقع، این فرضیه ارائه شده است که یک دلیل برای افزایش بروز دیابت نوع ۱ در کشورهای با درآمد بالاتر، کنترل بیماری‌های عفونی است.

درمان‌های جدید برای دیابت نوع ۱

جالبترین رویکردهای درمانی جدید برای دیابت نوع ۱ بر القای تحمل به وسیلهٔ پپتیدهای دیابتوژنیک از آنتی‌ژن‌های جزیره‌ای (همانند انسولین) و القاء یا دادن سلول‌های T تنظیمی به بیماران تمرکز دارد. این کارآزمایی‌های بالینی هنوز در مراحل اولیه هستند.

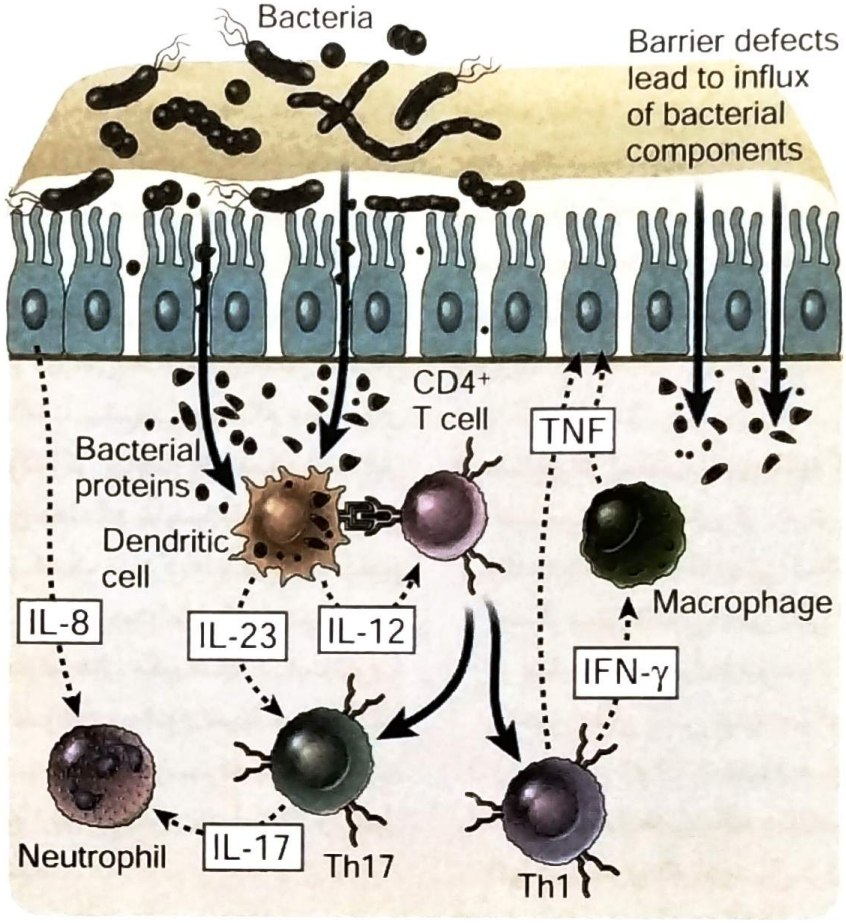
بیماری التهابی روده (inflammatory bowel disease [IBD])

IBD یک گروه ناهمگون از اختلالات است که با التهاب مزمن فروکش کننده در روده کوچک یا بزرگ مشخص می‌شوند که احتمالاً نتیجهٔ پاسخ‌های تنظیم نشده به باکتری‌های کومنسال است. دو نوع اصلی IBD شامل **بیماری کرون (Crohn's disease)**، که کل ضخامت دیواره در هر قسمت از دستگاه گوارش را می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد اما اغلب ایلئوم انتهایی را درگیر می‌کند، و **کولیت اولسراتیو (Ulcerative colitis)** که محدود به مخاط روده بزرگ است.

پاتوژنز IBD

اگرچه علل بیماری کرون و کولیت اولسراتیو به طور کامل مشخص نشده است، شواهد مختلفی نشان می‌دهند که این بیماری‌ها نتیجهٔ نقایصی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی به ارگانیسم‌های کومنسال روده در افرادی هستند که به طور ژنتیکی مستعد می‌باشند. شماری از ناهنجاری‌های ایمونولوژیک ممکن است در ایجاد IBD نقش داشته باشند (شکل ۱۲-۱۹).

- نقص در ایمنی ذاتی علیه کومنسال‌های روده‌ای. موتاسیون‌های از دست دادن عملکرد (loss-of-function) در ژن کدکنندهٔ NOD2 که یک حسگر سیتوپلاسمی ایمنی ذاتی است با زیرمجموعه‌ای از بیماری کرون مرتبط بوده و ممکن است منجر به کاهش دفاع ذاتی علیه میکروب‌های روده‌ای شود (فصل‌های ۴ و ۱۴ را ببینید). همچنین ممکن است بروز ناقص ملکول‌هایی مانند دیفنسین منجر به افزایش تهاجم باکتری‌های کومنسال در اپی‌تلیوم روده شود.
- پاسخ‌های غیرطبیعی Th17 و Th1. بررسی پاسخ‌های سلول T در مدل‌های حیوانی و در بیماران مبتلا به IBD نشان می‌دهد که یک پاسخ فعال Th17 در قسمت‌های درگیر شده روده وجود دارد. مطالعات ژنتیکی نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌هایی در ژن‌های کدکننده پذیرنده IL-23 منجر به افزایش ریسک ابتلا به IBD می‌گردد، هر چند اثر پلی‌مورفیسم‌ها بر بروز یا عملکرد پذیرنده شناخته نشده است. بیماری کرون با التهاب گرانولوماتوز مشتق از سلول‌های Th1 تولیدکننده IFN-γ نیز مشخص می‌گردد.
- عملکرد ناقص سلول‌های T تنظیمی. IBD ممکن است ناشی از سرکوب ناکافی پاسخ‌های ایمنی به ارگانیسم‌های کومنسال به واسطه Treg باشد. شواهدی که این فرضیه را تأیید می‌کنند در اصل از مدل‌های موشی حاصل شده‌اند که در آنها فقدان Treg منجر به کولیت شده است. در انسان موتاسیون‌های FOXP3 منجر به نقص در توسعه سلول‌های Treg و ایجاد یک بیماری به نام سندروم IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) می‌گردد که شامل التهاب



شکل ۱۲-۱۹. پاتوژنز فرضی بیماری کرون. باکتری‌ها از لومن روده به لامینا پروپریا وارد شده و در آنجا منجر به القای تکامل سلول‌های Th1 و Th17 می‌گردند. سایتوکاین‌های تولید شده توسط این سلول‌ها منجر به التهاب و آسیب بافتی می‌شود.

IFN-γ: Interferon-γ, TNF: tumor necrosis factor

شدید روده‌ای علاوه بر درگیری خودایمن در بسیاری از بافت‌های دیگر می‌باشد. موتاسیون‌های پذیرنده IL-10، که یک سایتوکاین سرکوب کننده سیستم ایمنی بوده و توسط Tregها (و سایر سلول‌ها) تولید می‌شود، منجر به کولیت شدید زودرس می‌گردد.

- پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های مرتبط با ماکرواتوفاژی و پاسخ پروتئین تانخورده به استرس شبکه اندوپلاسمی از عوامل خطر برای IBD محسوب می‌شوند. ماکرواتوفاژی فرآیندی است که در آن سلول‌ها اندامک‌های سیتوپلاسمی را در داخل اتوفاگوزوم‌ها قرار داده که سپس با لیزوزوم‌ها ادغام شده و منجر به تخریب اندامک‌ها می‌گردد. واریانت‌های ژن‌های اتوفاژی (از جمله ATG16L1 و IRGM) که با بیماری کرون مرتبط هستند، اتوفاژی را در سلول‌های پانت دچار اختلال کرده و به دلایل نامشخص این پدیده ترشح لیزوزوم‌ها و دیفنسین‌ها را به لومن روده‌ای کاهش می‌دهد.

ایمونوتراپی برای بیماری IBD

آنتاگونیست‌های TNF اولین عوامل بیولوژیک استفاده شده در درمان IBD بودند. یافته‌های مرتبط با پاسخ‌های بیش از حد Th1 و Th17، پایه‌ای برای درمان بیماران با یک آنتی‌بادی منوکلونال شد که این آنتی‌بادی به یک پلی‌پپتید مشترک (P40) در IL-23 و IL-12 متصل می‌شود. IL-23 برای پاسخ‌های به واسطه Th17، و IL-12 برای پاسخ‌های Th1 لازم هستند (فصل ۱۰ را ببینید). عدم کارایی آنتاگونیست IL-17 در درمان بیماری کرون در کارآزمایی‌های

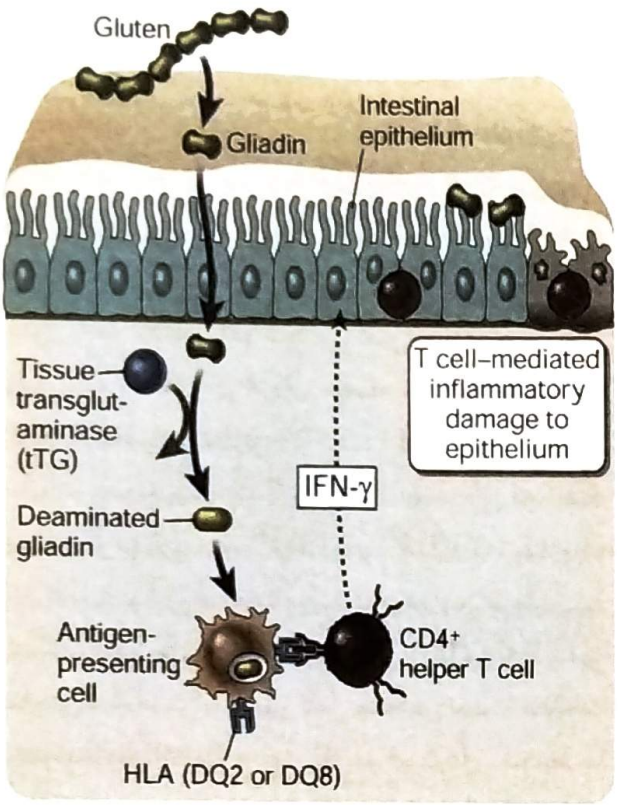
بالینی نشان داد که تولید بیش از حد IL-17 به خودی خود ممکن است مسئول این بیماری نباشد. عامل بیولوژیک دیگری که برای بیماری کرون تأیید شده است یک آنتی‌بادی منوکلونال اختصاصی علیه اینتگرین $\alpha 4\beta 7$ می‌باشد که بر روی لنفوسیت‌هایی که در روده لانه‌گزینی می‌کنند بارز می‌شود.

بیماری سلیاک (Celiac disease)

بیماری سلیاک (انتروپاتی حساس به گلوتن) یک بیماری التهابی مخاط روده کوچک است که به وسیله پاسخ‌های ایمنی علیه گلیادین هضم شده، که یک جزء پروتئینی اصلی از یک گروه گسترده‌تر از پروتئین‌ها به نام گلوتن موجود در گندم و سایر غلات می‌باشد، ایجاد می‌گردد. بیماری سلیاک با التهاب مزمن در مخاط روده کوچک مشخص می‌شود که منجر به آتروفی ویلی، سوءجذب (malabsorption)، و نقایص تغذیه‌ای مختلفی شده که منجر به تظاهرات خارج روده‌ای می‌گردد. بیماری با محدود کردن رژیم غذایی به غذاهای فاقد گلوتن درمان می‌شود.

پاتوژنز بیماری سلیاک

احتمالاً پاسخ‌های سلول T $CD4^+$ به گلیادین در پاتوژنز این بیماری دخالت دارند (شکل ۱۳-۱۹). سلول T اختصاصی علیه پپتیدهای گلیادین در بیماران مبتلا به بیماری سلیاک یافت شده است و فرآیند التهابی در روده شامل سلول‌های T و سایتوکاین‌های سلول T می‌باشد. ریسک ایجاد بیماری سلیاک به طور قوی با آلل‌های HLA-DQ2 و DQ8 مرتبط است و شواهدی وجود دارد که مولکول‌های HLA کلاس دو می‌توانند پپتیدهای گلوتن تغییر یافته را به سلول‌های T $CD4^+$ مخاطی در افراد مبتلا عرضه کنند. آنزیم ترانس‌گلوتامیناز ۲ (TG2) اسید آمینه طبیعی گلوتامین در پپتیدهای گلوتن را به واحدهای گلوتامیک اسید که بار منفی دارند تبدیل می‌کند. پپتیدهای با بار منفی به طور مؤثرتری به DQ2 و DQ8 متصل شده و سلول‌های T اختصاصی را فعال می‌کنند که این سلول‌ها سایتوکاین‌هایی را که در التهاب روده‌ای نقش دارند ترشح می‌کنند. بیماران آنتی‌بادی‌های IgA و IgG اختصاصی گلوتن و همچنین اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه TG2 را تولید می‌کنند. اینکه آیا این



شکل ۱۳-۱۹. پاتوژنز فرضی بیماری سلیاک. گلیادین به یک پپتیدی تبدیل می‌شود که توسط سلول‌های دندریتیک لامینا پروپریا به لنفوسیت‌های T $CD4^+$ عرضه می‌گردد. سایتوکاین‌های تولید شده از سلول‌های T باعث آسیب اپی‌تلیوم روده می‌شوند.

HLA: human leukocyte antigen, IFN-γ: interferon-γ

آنتی‌بادی‌ها به توسعه بیماری کمک می‌کنند هنوز شناخته نشده است، اما این آنتی‌بادی‌ها به عنوان یک مارکر تشخیصی در این بیماری مطرح می‌باشند.

علاوه بر پاسخ‌های سلول T $CD4^+$، کشته‌شدن سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای به وسیله CTL $CD8^+$ و سلول‌های NK نیز ممکن است در این بیماری نقش داشته باشد، هر چند منبع پپتیدهای شناخته شده توسط CTLها یا آنچه که سلول‌های NK به آنها پاسخ می‌دهند هنوز مشخص نیست.

پسوریازیس

پسوریازیس نمونه‌ای از بیماری‌های خودایمن التهابی مزمن به واسطه IL-17 می‌باشد. این بیماری در درجه اول پوست را درگیر می‌کند، البته مفاصل و بافت‌های دیگر نیز در برخی از

موارد درگیر می‌شوند. آنتی‌ژن‌های خودی مسئول در این بیماری هنوز مشخص نشده‌اند، اما کاندیدای احتمالی شامل کاتلیسیدین (یک پروتئین ضد میکروبی) و کراتین که هر دو به وسیله کراتینوسیت‌ها تولید می‌شوند، و همچنین سایر پروتئین‌های تولید شده توسط ملانوسیت‌ها می‌باشد. پاسخ خودایمن ممکن است توسط عفونت یا محرک‌های ناشناخته دیگری آغاز شود. شواهد مختلفی نقش مرکزی سلول‌های تولیدکننده IL-17 را در التهاب حاصله نشان داده‌اند. سطوح بالای IL-17 و سایتوکاین القاکننده Th17 یعنی IL-23 در ضایعات پسوریاتیک یافت شده است، همان‌طور که تعداد زیادی از سلول‌های $T\ CD4^+$ و $T\ CD8^+$ تولیدکننده IL-17 نیز در این ضایعات وجود دارد. در این بیماری به مشارکت سلول‌های $T\gamma\delta$ تولیدکننده IL-17 و ILCs و نیز اشاره‌ای شده است اما به طور کامل مشخص نیست. مطالعات گسترده ارتباط ژنومی وجود پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری را در ژن پذیرنده IL-23 و ژن‌های دیگر مرتبط با تکامل Th17 نشان داده‌اند. تصور می‌شود که با فعال‌شدن سلول‌های T تولیدکننده IL-17، احتمالاً به وسیله یک یا تعداد بیشتری آنتی‌ژن خودی، IL-17 تولید شده توسط این سلول‌ها التهاب را تحریک کرده و باعث فعال‌شدن سلول‌های دندریتیک شده تا TNF و دیگر سایتوکاین‌های القاکننده Th17 را تولید کنند. این واکنش یک چرخه معیوب از التهاب مداوم را تنظیم می‌کند. درمان‌های بیولوژیک مؤثر جدیدی بر پایه این مدل توسعه یافته‌اند. اولین این درمان‌ها که در این بیماری مورد استفاده قرار گرفتند، آنتاگونیست‌های TNF بودند. درمان‌های بعدی شامل یک آنتی‌بادی اختصاصی علیه زنجیره P40 مشترک در IL-12 و IL-23 بود که پیش از این در درمان IBD شرح داده شد. آنتی‌بادی‌هایی که IL-17 یا IL-23 را مهار می‌کنند موفق‌ترین عوامل بیولوژیک هستند که در اکثر بیماران بسیار مؤثر بوده است.

خلاصه

- اختلالاتی که بر اثر پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی به وجود می‌آیند، بیماری‌های ازدیاد حساسیت نامیده می‌شوند. پاسخ‌های ایمنی پاتولوژیک ممکن است پاسخ‌های خودایمن علیه آنتی‌ژن‌های خودی یا پاسخ‌های کنترل نشده و شدید در برابر آنتی‌ژن‌های بیگانه (مثل میکروب) باشند.
- بیماری‌های ازدیاد حساسیت ممکن است ناشی از آنتی‌بادی‌هایی باشند که به سلول‌ها یا بافت‌ها متصل می‌شوند (تیپ ۲ ازدیاد حساسیت)، یا به علت کمپلکس‌های ایمنی در گردش باشند که در بافت‌ها رسوب می‌کنند (تیپ III)، یا ناشی از لنفوسیت‌های T باشند که با آنتی‌ژن‌های موجود در بافت‌ها وارد واکنش می‌شوند (تیپ IV). واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (تیپ I) عامل بیماری‌های آلرژیک هستند و در فصل ۲۰ شرح داده شده‌اند.
- مکانیسم‌های اجرایی آسیب بافتی با واسطهٔ آنتی‌بادی، فعال‌شدن کمپلمان و التهاب با واسطهٔ پذیرندهٔ Fc می‌باشند. برخی از آنتی‌بادی‌ها به وسیلهٔ اپسونیزاسیون سلول‌های میزبان برای فاگوسیتوز یا با تداخل در اعمال طبیعی سلول و بدون ایجاد آزار بافتی، سبب به وجود آمدن بیماری می‌شوند.
- مکانیسم‌های اجرایی آسیب بافتی با واسطهٔ سلول T، شامل واکنش‌های التهابی القاء شده توسط سایتوکاین‌هایی که عمدتاً از سلول‌های $Th1\ CD4^+$ و Th17 ترشح می‌شوند و همچنین لیز سلولی توسط CTL ها هستند. واکنش کلاسیک با واسطه سلول T، افزایش حساسیت تأخیری است که با فعال‌شدن سلول‌های T که قبلاً آماده شده‌اند و تولید سایتوکاین‌هایی القاء می‌شود که لکوسیت‌های مختلف و عمدتاً ماکروفاژها را فراخوانی و فعال می‌کنند.
- هدف درمان کنونی بیماری خودایمن، کاهش فعال‌شدن ایمنی و عواقب آسیب‌رسان واکنش‌های خودایمن است. برای مثال به کار بردن عواملی از جمله آنهایی که موجب متوقف شدن التهاب می‌شوند مانند آنتی‌بادی‌های ضد سایتوکاین‌ها و اینتگرین‌ها، و دسته‌ای که باعث مهار فعال شدن لنفوسیت‌ها یا تخریب آنها می‌شوند. یک هدف آینده درمان، مهار پاسخ لنفوسیت‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی و القای تحمل در این سلول‌ها است.
- بیماری‌های خودایمن همانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت روماتوئید، مالتیپل اسکلروزیس، و

دیابت نوع ۱، بسیاری از مکانیسم‌های اجرایی را که در واکنش‌های ازدیاد حساسیت ایجاد آسیب بافتی می‌کنند و نیز نقش ژن‌های مستعدکننده و عوامل محیطی را در ایجاد بیماری‌های خودایمن نشان می‌دهند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

General

Barrat FJ, Crow MK, Ivashkiv LB. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nat Immunol*. 2019;20:1574–1583.

Bombardieri M, Lewis M, Pitzalis C. Ectopic lymphoid neogenesis in rheumatic autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:141–154.

Chu C, Artis D, Chiu IM. Neuro-immune interactions in the tissues. *Immunity*. 2020;52:464–474.

*Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: *Clinical Aspects of Immunology* (3rd ed.) (eds. PGH Gell, RRA Coombs, PJ Lachmann). London: Blackwell Scientific Publications; 1975;761–781. *(The original classification of hypersensitivity disurders.)*

Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and functional neuroscience in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:783–812.

Son M, Diamond B, Santiago-Schwarz F. Fundamental role of C1q in autoimmunity and inflammation. *Immunol Res*. 2015;63:101–106.

Antibody- and Immune Complex–Mediated Disorders

Faurschou M, Jayne DR. Anti-B cell antibody therapies for inflammatory rheumatic diseases. *Annu Rev Med*. 2014;65: 263–278.

Jancar S, Sanchez Crespo M. Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm. *Trends Immunol*. 2005;26:48–55.

See Selected Readings in Chapter 13 for references on the roles of complement and Fc receptors in antibody- and immune complex–mediated diseases.

T Cell–Mediated Disorders

Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, Dinarello CA, et al. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: new developments. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:344–357.

O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*. 2015;66:311–328.

Palmer MT, Weaver CT. Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineup. *Nat Immunol*. 2010;11:36–40.

Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, et al. T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs. *Annu Rev Med*. 2015;66:439–454.

Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21:719–729.

Systemic Lupus Erythematosus

Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol*. 2014;192:5459–5468.

Hagberg N, Ronnblom L. Systemic lupus erythematosus: a disease with a dysregulated type I interferon system. *Scand J Immunol*. 2015;82:199–207.

Lo MS, Tsokos GC. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:222–228.

Nundel K, Marshak-Rothstein A. The role of nucleic acid sensors and type I IFNs in patient populations and animal models of autoinflammation. *Curr Opin Immunol*. 2019;61:74–79.

Rheumatoid Arthritis

Malmstrom V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:60–75.

Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001.

Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med*. 2016;213:1937–1950.

Multiple Sclerosis

Axisa PP, Hafler DA. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:345–353.

Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*. 2016;353:777–783.

Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis: a quiet revolution. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:134–142.

Sabatino Jr JJ, Zamvil SS, Hauser SL. B-cell therapies in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9:a032037.

Type 1 Diabetes

Atkinson MA, Roep BO, Posgai A, et al. The challenge of modulating beta-cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:52–64.

Pugliese A. Autoreactive T cells in type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2017;127:2881–2891.

Reed JC, Herold KC. Thinking bedside at the bench: the NOD mouse model of T1DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:308–314.

Unanue ER. Antigen presentation in the autoimmune diabetes of the NOD mouse. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:579–608.

Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New frontiers in the treatment of type 1 diabetes. *Cell Metab*. 2020;31:46–61.

Other Immunologic Diseases

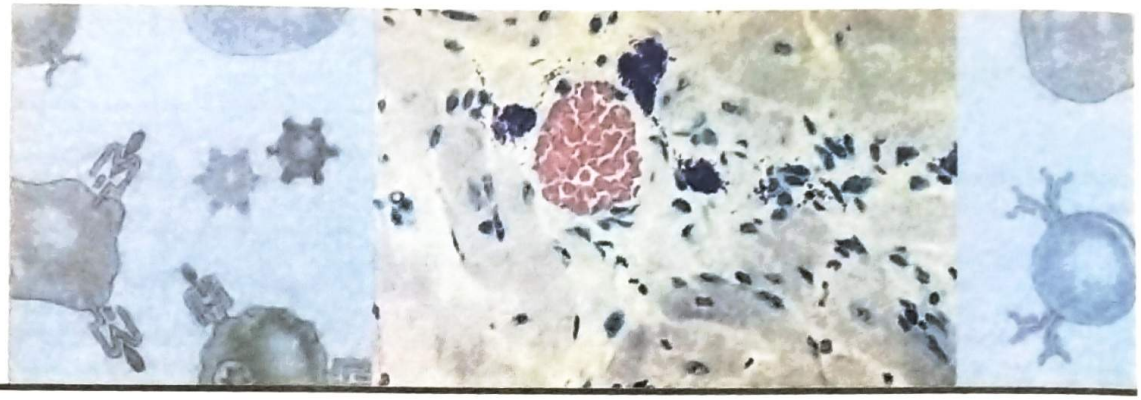
Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:71–78.

Graham DB, Xavier RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2020;578:527–539.

Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *J Immunol*. 2018;201:1605–1613.

Jabri B, Sollid LM. T cells in celiac disease. *J Immunol*. 2017;198:3005–3014.

فصل ۲۰



آلرژی

مروری بر واکنش‌های آلرژیک وابسته به IgE ۶۷۵
تولید IgE ۶۷۶
ماهیت آلرژن‌ها ۶۷۷
فعال‌شدن سلول‌های T یاریگر تولید کننده سایتوکاین‌های نوع ۲ ..... ۶۷۸
فعال‌شدن سلول‌های B و سوئیچینگ به IgE ۶۷۸
سلول‌های درگیر در واکنش‌های آلرژیک ۶۷۸
نقش سلول‌های Th2 و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی در بیماری‌های آلرژیک ۶۷۹
خصوصیات ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها ۶۷۹
خصوصیات ائوزینوفیل‌ها ۶۹۰
واکنش‌های وابسته به IgE و ماست‌سل ۶۹۱
واکنش زودرس ۶۹۱
واکنش فاز دیررس ۶۹۳
استعداد ژنتیکی به بیماری‌های آلرژیک ۶۹۴
عوامل محیطی در آلرژی ۶۹۵
بیماری‌های آلرژیک در انسان: پاتوژنز و درمان ۶۹۶
آنافیلاکسی سیستمیک ۶۹۶
آسم ۶۹۷
واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در دستگاه تنفسی فوقانی، دستگاه گوارش و پوست ۷۰۰
ایمونوتراپی اختصاصی (حساسیت‌زدایی) ۷۰۱
بیماری‌های آلرژیک ۷۰۱
نقش حفاظتی واکنش‌های ایمنی با واسطهٔ IgE و ماست‌سل‌ها ۷۰۱
خلاصه ۷۰۲

انواعی از بیماری‌های انسان به علت پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های محیطی غیرمیکروبی ایجاد می‌شوند که سایتوکاین‌های نوع ۲ از جمله IL-4، IL-5، IL-13 تولید شده توسط سلول‌های Th2 و گروه ۲ سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILC2s)، ایمونوگلبولین E (IgE)، ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها در این بیماری‌ها دخالت دارند. در فاز اجرایی این پاسخ‌ها، ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها فعال می‌گردند تا به سرعت میانجی‌هایی را آزاد نمایند که سبب افزایش نفوذپذیری رگ‌ها، گشادی رگ‌ها و انقباض عضلهٔ صاف برونشی و احشایی می‌شوند. این واکنش عروقی، **ازدیاد حساسیت زودرس** (immediate hypersensitivity) (تیپ I) نام دارد زیرا به سرعت یعنی طی چند دقیقه پس از برخورد با آنتی‌ژنی که قبلاً فرد به آن حساس شده است، آغاز می‌شود (فوری) و پیامدهای پاتولوژیکی دارد (ازدیاد حساسیت). به دنبال پاسخ سریع، یک واکنش التهابی با سرعت پیشرفت کمتر به نام **واکنش فاز دیررس** (late-phase reaction) به وجود می‌آید که عمدتاً به واسطه تجمع ائوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌ها شناخته می‌شود. از نظر بالینی، این واکنش‌ها **آلرژی** یا **آتوپی** نام گرفته‌اند و بیماری‌های همراه با آنها بیماری‌های آلرژیک، آتوپیک یا افزایش حساسیت زودرس نامیده می‌شوند (کلمه آلرژی غالباً در فعالیت‌های بالینی به غلط جهت توصیف دیگر واکنش‌های ازدیاد حساسیت به آنتی‌ژن‌های محیطی مانند ازدیاد حساسیت تماسی (contact hypersensitivity) که یک واکنش التهابی وابسته به سلول T و سایتوکاین می‌باشد، بکار می‌رود). حمله‌های مکرر واکنش‌های با واسطه IgE و ماست‌سل می‌تواند منجر

به بیماری‌های آلرژیک مزمن همراه با آسیب و تغییر شکل بافتی شوند. شایع‌ترین این اختلالات مزمن شامل درماتیت آتوپیک، تب یونجه [hay fever] (رینیت آلرژیک) و آسم می‌باشند. آنتی‌ژن‌های القاء کننده واکنش‌های آلرژیک **آلرژن** نامیده می‌شوند. اغلب این آنتی‌ژن‌ها پروتئین‌های محیطی شایعی که توسط گیاهان و یا حیوانات تولید می‌شوند، و مواد شیمیایی از جمله داروها هستند که می‌توانند پروتئین‌های خودی را تغییر دهند.

اگرچه واژه آتوپی به منظور نشان دادن یک واکنش نابجا (غیرمعمول) در نظر گرفته شده است، اما امروزه می‌دانیم که آلرژی شایع‌ترین اختلال ایمنی می‌باشد که تقریباً ۳۰ درصد مردم ایالات متحده و اروپا به آن مبتلا هستند و شیوع آن در سراسر جهان در حال افزایش می‌باشد. در این فصل توالی رویدادهایی که موجب تولید سایتوکاین‌های نوع ۲ و IgE و فعال‌شدن ماست‌سل‌ها می‌شود و نقش میانجی‌های مختلف در ازدیاد حساسیت زودرس را شرح می‌دهیم. پس از آن گزیده‌ای از سندرم‌های بالینی مرتبط با واکنش‌های آلرژیک و اصول درمان این بیماری‌ها را شرح خواهیم داد. در نهایت، بحث خود را با نقش فیزیولوژیک واکنش‌های ایمنی با میانجی‌گری IgE در دفاع میزبان، خاتمه می‌دهیم.

مروری بر واکنش‌های آلرژیک وابسته به IgE

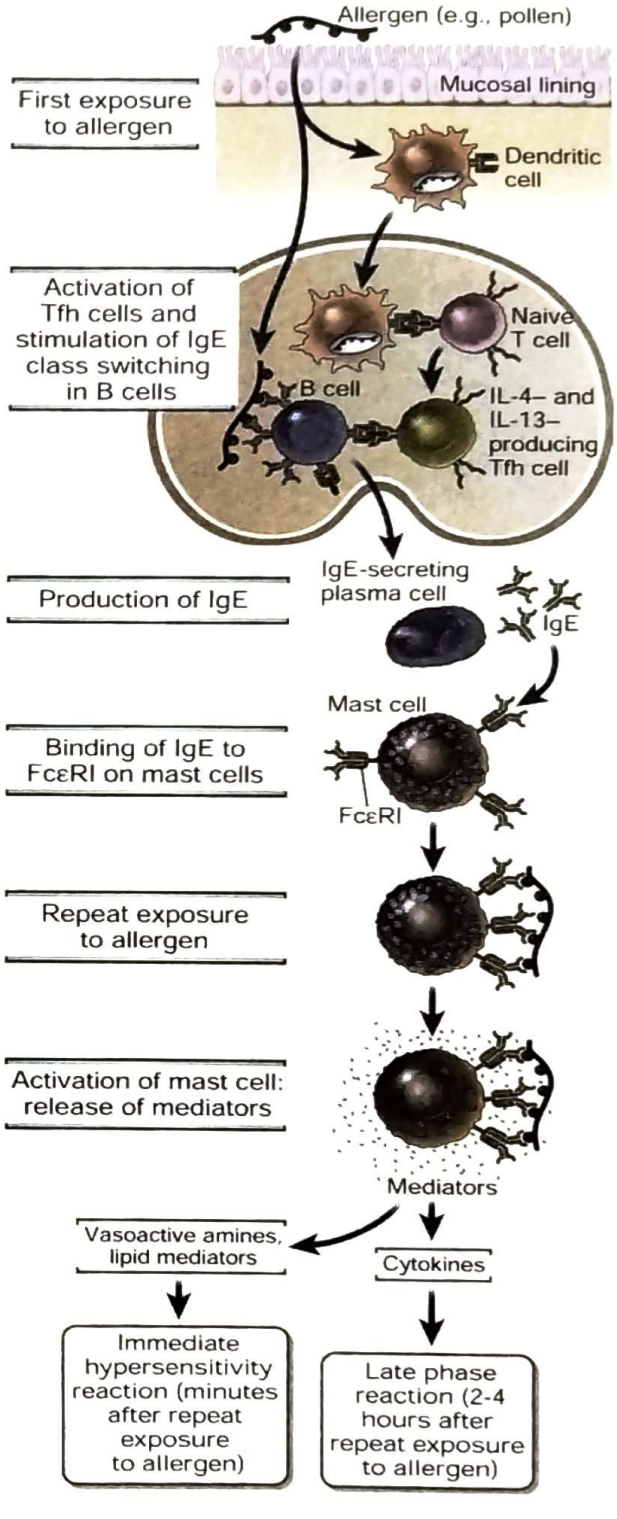
تمامی واکنش‌های آلرژیک با وجود تفاوت زیاد در نوع آنتی‌ژن القاء کننده واکنش و تظاهرات بالینی و پاتولوژیک، ویژگی‌های مشترکی دارند.

آلرژی نمونه اصلی (prototypic) بیماری التهابی تیپ ۲ می‌باشد که به وسیلهٔ سایتوکاین‌های IL-4، IL-5 و IL-13 ایجاد می‌شود که ترکیبات مختلفی از این سایتوکاین‌ها از سلول‌های Th2، سلول‌های T فولیکولار یاریگر (Tfh)، ILCهای تیپ ۲ و تعداد محدودی از انواع دیگر سلول‌ها تولید می‌شوند. پاسخ‌های سایتوکاینی این سلول‌ها اغلب به طور جمعی **پاسخ‌های ایمنی تیپ ۲** نامیده می‌شود. این سایتوکاین‌ها مسبب بسیاری از پیامدهای اولیه و ویژگی‌های پاتولوژیکی این واکنش‌ها می‌باشند که احتمالاً توسط سلول‌های Tfh در اندام‌های لنفاوی و سلول‌های Th2 و سلول‌های ILC2 در بافت‌ها تولید می‌شوند. ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH)، که در فصل ۱۹ توضیح داده شد، یک واکنش التهابی تیپ ۱ کلاسیک می‌باشد که از بسیاری جهات با آلرژی متفاوت می‌باشد.

مشخصهٔ اصلی بیماری‌های آلرژیک تولید آنتی‌بادی IgE است که به فعال شدن سلول‌های T یاریگر تولید کننده IL-4 و IL-13 وابسته می‌باشد. در حالی که افراد سالم به آنتی‌ژن‌های محیطی معمولی پاسخ نمی‌دهند و یا پاسخ‌های سلول T و یا آنتی‌بادی بی‌ضرر به این آنتی‌ژن‌ها می‌دهند، افراد آتوپیک نسبت به این مواد آلرژن، پاسخ‌های قوی سلول‌های T یاریگر تیپ ۲ می‌دهند و پس از تماس با آنها IgE تولید می‌کنند.

واکنش‌های آلرژیک نیازمند تولید از قبل IgE توسط سلول‌های B اختصاصی آلرژن و اتصال آن به ماست‌سل‌ها می‌باشد. تولید IgE توسط سلول‌های B، وابسته به سلول‌های T می‌باشد. ترتیب معمول رویدادهایی که منجر به واکنش‌های ازدیاد حساسیت می‌شود در شکل ۱-۲۰ نشان داده شده است. در جریان پاسخ به آلرژن‌ها، IgE وابسته به سلول‌های T یاریگر تولید شده و به پذیرنده‌های Fc ماست‌سل‌ها متصل می‌شود؛ این فرآیند **حساس‌شدن** (sensitization) ماست‌سل‌ها نامیده می‌شود. سپس تماس مجدد با آلرژن، ماست‌سل‌ها را فعال می‌کند تا واسطه‌هایی را آزاد کنند که منجر به واکنش‌های مخرب می‌شوند. ما هر یک از این مراحل را با جزئیات در این فصل توضیح خواهیم داد.

تظاهرات بالینی و پاتولوژیک آلرژی شامل واکنش عروق و عضلات صاف می‌باشد که سریعاً پس از برخورد با آلرژن در یک فرد حساس شده (ازدیاد حساسیت زودرس) رخ می‌دهد و نیز یک واکنش التهابی فاز دیررس می‌باشد. این واکنش‌ها ممکن است با فعال‌شدن ماست‌سل با واسطهٔ IgE شروع شود، اما میانجی‌های مختلفی مسئول واکنش‌های فاز زودرس و فاز تأخیری می‌باشند. از آنجا که ماست‌سل‌ها در تمامی بافت‌های همبندی و در زیر سدهای اپی‌تلیالی حضور دارند، این بافت‌ها شایع‌ترین محل‌های واکنش‌های آلرژیک هستند. برخی از واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس ممکن است با محرک‌های غیرایمونولوژیک نظیر ورزش و درجه



شکل ۱-۲۰. ترتیب رویدادها در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس. بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس با ورود آلرژن آغاز می‌شود که پاسخ‌های سلول T یاریگر مولد IL-4 و IL-13 و تولید IgE را تحریک می‌نماید. IgE با اتصال به FcεRI ماستسل‌ها را حساس می‌نماید و تماس بعدی با آلرژن، ماستسل‌ها را فعال می‌کند تا میانجی‌های مسئول واکنش‌های پاتولوژیک ازدیاد حساسیت زودرس را ترشح نمایند. Tfh؛ سلول‌های T یاریگر فولیکولار (T follicular helper cells)

حرارت سرد و داروهای مختلف آغاز شوند. این محرک‌ها موجب دگرانولاسیون ماستسل‌ها و آزادشدن میانجی‌ها، بدون برخورد با آنتی‌ژن یا تولید IgE می‌شوند. این واکنش‌ها، غیرآتوپیک نامیده می‌شوند.

واکنش‌های آلرژیک به اشکال مختلفی تظاهر می‌کنند که براساس نوع بافت درگیر شامل بثورات پوستی (rash)، احتقان سینوس و بینی، التهاب ملتحمه، انقباض برونش، همراه با مشکل تنفسی، درد شکمی، اسهال و شوک می‌باشد. در شدیدترین شکل سیستمیک آن که **آنافیلاکسی** (anaphylaxis) نام دارد، میانجی‌های حاصل از ماستسل مجاری هوایی را تا سر حد خفگی تنگ می‌نمایند و با ایجاد کلاپس قلبی عروقی موجب شوک می‌گردد، که هر دوی این موارد، مرگ را به دنبال دارند (اصطلاح *آنافیلاکسی* بدین سبب انتخاب شده است که نشان دهد آنتی‌بادی‌ها، در این موارد IgE در یک فرد بدشانس می‌توانند در خلاف جهت حفاظت [پروفیلاکسی] عمل کنند). در مورد پاتوژنز این واکنش‌ها مجدداً در همین فصل بحث خواهیم کرد.

ایجاد آلرژی‌ها ناشی از پیچیدگی و درک ضعیف از واکنش متقابل ژن ـ محیط می‌باشد. برای پیدایش آلرژی یک زمینهٔ ژنتیکی وجود دارد، و خویشاوندان افراد آلرژیک نسبت به افراد غیروابسته، به احتمال بیشتری به آلرژی دچار می‌شوند، حتی هنگامی که آنها از لحاظ شرایط محیطی یکسان نباشند. ژن‌های مستعد کننده فراوانی، شناخته شده‌اند که بعداً در این فصل بحث خواهیم کرد. عوامل محیطی متنوعی، علاوه بر برخورد با آلرژن‌ها، به ویژه در جوامع صنعتی شده، از جمله آلودگی هوا و تماس با میکروب‌ها وجود دارد که دارای اثر عمیقی در پیدایش آلرژی‌ها می‌باشند.

با این مقدمه، به شرح مراحلی که منجر به واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس می‌شوند، می‌پردازیم.

تولید IgE

افراد آتوپیک مقادیر بالایی از IgE در پاسخ به آلرژن‌های محیطی تولید می‌نمایند، اما افراد طبیعی سایر ایزوتایپ‌های Ig، نظیر IgM، IgG و تنها مقدار مختصری IgE تولید می‌کنند. IgE اهمیت محوری را در آلرژی دارد. به دلیل اینکه این ایزوتایپ مسئول

حساس‌سازی ماست‌سل‌ها می‌باشد. IgE ایزوتایپی از آنتی‌بادی می‌باشد که دارای زنجیرهٔ سنگین اپسیلون (ε) می‌باشد (فصل ۵). این آنتی‌بادی به پذیرنده‌های Fc اختصاصی روی سطح ماست‌سل متصل شده و بعد از اتصال آنتی‌ژن به این آنتی‌بادی‌ها باعث فعال کردن این سلول‌ها می‌شود. میزان IgE سنتز شده به تمایل فرد در تولید سلول‌های T یاریگر فولیکولار (Tfh) اختصاصی آلرژن که IL-4 و IL-13 می‌سازند بستگی دارد زیرا این سایتوکاین‌ها سوئیچ آنتی‌بادی به IgE را در سلول‌های B تحریک می‌کنند (فصل ۱۲). پاسخ‌های سلول T بارز کننده IL-4 و IL-13 در برابر آنتی‌ژن‌های خاص، تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند ماهیت آنتی‌ژن‌ها، سابقه برخورد با آنتی‌ژن و ژن‌های به ارث رسیده قرار می‌گیرد.

ماهیت آلرژن‌ها

آنتی‌ژن‌های تحریک‌کننده واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژن‌ها)، پروتئین‌ها یا مواد شیمیایی متصل به پروتئین‌ها می‌باشند. آلرژن‌های معمول شامل پروتئین‌های موجود در گرده گیاهان، مایت موجود در گرد و غبار منازل، کرک و موی حیوانات و غذاها و داروها است. معلوم نیست چرا برخی از آنتی‌ژن‌ها موجب القای پاسخ سلول T یاریگر تولیدکننده IL-4 و واکنش‌های آلرژیک می‌شوند در حالی که سایر آنتی‌ژن‌ها این توانایی را ندارند. دو خصوصیت مهم آلرژن‌ها آن است که افراد مکرراً با آنها تماس دارند و برخلاف میکروب‌ها، معمولاً آلرژن‌ها قادر به تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی که همراه با ترشح سایتوکاین‌های القاءکننده Th1 و Th17 توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک است، نیستند.

آلرژی‌زا بودن یک آنتی‌ژن می‌تواند مربوط به ماهیت شیمیایی خود آنتی‌ژن باشد. اگرچه هیچ یک از خصوصیات ساختمانی پروتئین‌ها نمی‌توانند به طور قطع پیش‌بینی‌کنندهٔ آلرژی‌زا بودن آنها باشند، ولی برخی از ویژگی‌ها، مشخصهٔ بسیاری از آلرژن‌های شایع هستند که این‌ها شامل وزن مولکولی پایین تا متوسط (۵ تا ۷۰ کیلودالتون)، پایداری، گلیکوزیله‌بودن و حلالیت بالا در مایعات بدن می‌باشند. احتمالاً این ویژگی‌های ساختاری آنتی‌ژن‌ها، آنها را از تجزیه در امان می‌دارد و امکان می‌دهد تا به طور دست‌نخورده، جذب شده و به طور گسترده منتشر گردند. جالب توجه است که بسیاری از آلرژن‌ها نظیر سیستئین پروتئاز در مایت‌موجود در گرد و غبار منازل و فسفولیپاز A_2 (PLA_2) موجود در سم زنبور عسل، آنزیم می‌باشند اما اهمیت فعالیت آنزیماتیک آنها در نقش آلرژن‌بودن آنها روشن نیست.

از آنجاکه واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس وابسته به سلول‌های $T\ CD4^+$ هستند، آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول‌های T نظیر پلی‌ساکاریدها نمی‌توانند چنین واکنش‌هایی ایجاد کنند مگر اینکه به پروتئین‌ها اتصال یابند. برخی از مواد غیرپروتئینی نظیر آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین، می‌تواند پاسخ‌های IgE شدیدی ایجاد کند. این داروها با اسید آمینه‌های موجود در پروتئین‌های خودی پیوند شیمیایی برقرار می‌کنند تا مجموعه‌های هاپتن-کریر (فصل ۱۲ را ببینید) را به وجود آورند که پاسخ‌های سلول‌های T یاریگر تیپ ۲ و تولید IgE را القاء نمایند.

سابقهٔ طبیعی برخورد با آنتی‌ژن، عامل مهمی در تعیین مقدار آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی تولید شده و فعال‌شدن ماست‌سل‌ها می‌باشد. به وجودآمدن یک واکنش آلرژیک نسبت به یک آنتی‌ژن نیاز به برخورد مجدد با آن آنتی‌ژن دارد زیرا ایزوتایپ سوئیچینگ IgE و حساس‌شدن ماست‌سل‌ها با IgE باید پیش از بروز یک واکنش ازدیاد حساسیت زودرس نسبت به یک آنتی‌ژن اتفاق افتند. غالباً تغییر جغرافیایی محل سکونت که همراه با یک تغییر در گرده‌های گیاهی بومی می‌باشد، برای افراد مبتلا به رینیت آلرژیک یا آسم مفید است اگرچه امکان دارد که آنتی‌ژن‌های محل جدید موجب عود مجدد علایم گردند. وخیم‌ترین مثال از تأثیر سابقهٔ مواجهه با آنتی‌ژن در بروز بیماری‌های آلرژیک را می‌توان در مورد آلرژی نیش زنبور عسل مشاهده کرد. پروتئین‌های موجود در زهرهای حشرات معمولاً برای اولین بار فاقد اهمیت هستند زیرا شخص آتوپیک آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی از قبل ساخته شده را ندارد. ولی پاسخ IgE بعد از تنها یک بار برخورد با آنتی‌ژن ایجاد می‌شود و نیش دوم حشره‌ای از همان گونه، ممکن است سبب آنافیلاکسی کشنده شود! به طرز مشابهی، مواجهه با مقادیر اندکی بادام زمینی در افراد قبلاً حساس شده می‌تواند باعث آغاز واکنش‌های مرگبار شود.

فعال‌شدن سلول‌های T یاریگر تولید کننده سایتوکاین‌های نوع ۲

ایجاد بیماری‌های آلرژیک با تمایز سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ تولید کننده IL-4، IL-5 و IL-13 در بافت‌های لنفاوی شروع می‌شود. سیگنال‌هایی که در پاسخ به بسیاری از آلرژن‌های محیطی باعث تمایز سلول‌های T $CD4^+$ بکر به سلول‌های Th2 و سلول‌های Tfh تولید کننده IL-4 و IL-13 می‌شوند، ناشناخته می‌باشد. همان‌طور که قبلاً بحث شد، یک استعداد ژنتیکی قوی جهت ایجاد پاسخ‌های تیپ ۲ علیه برخی از آلرژن‌ها وجود دارد، البته این مورد به تنهایی پاسخگوی این امر نیست که چرا افراد آتوپیک مستعد ابتلا به چنین پاسخ‌هایی می‌باشند. در برخی از بیماری‌های آلرژیک مزمن، شروع رویداد احتمالاً در اثر آسیب سد اپی‌تلیال می‌باشد که منجر به تولید موضعی سایتوکاین‌های القا کننده Th2 می‌شود. برای مثال، در واکنش آلرژیک مزمن پوست که درماتیت آتوپیک نامیده می‌شود، اختلال سد اپی‌تلیال معمولاً نامشهود می‌باشد و علت شناخته شده‌ای ندارد، اما در برخی مواقع به نقص ارثی فیلاگرین که یک پروتئین کراتینوسیت مورد نیاز برای حفظ عملکرد سدی نرمال پوست است، مربوط می‌باشد. اگر آسیب منجر به افزایش نفوذپذیری آب و محلول‌ها شود، جذب آلرژن‌ها نیز افزایش می‌یابد. در درخت برونکیال ریه عفونت‌های ویروسی به عنوان یک عامل مهم آسیب اولیه در نظر گرفته می‌شود. در هر دو بافت آسیب، سلول‌های اپی‌تلیال را جهت ترشح IL-25، IL-33، لنفوپوئتین استرومایی تیموسی (TSLP)، تحریک می‌کند. سلول‌های دندریتیک بعد از برخورد با این سایتوکاین‌ها حرکت نموده و به سمت گره‌های لنفی مهاجرت می‌کنند و موجب تمایز سلول‌های T بکر در گره‌های لنفاوی به سلول‌های Th2 و Tfh تولید کننده IL-4، IL-5 و IL-13 می‌شود. IL-25، IL-33 و TSLP همچنین موجب فعال‌شدن سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs) تیپ ۲ می‌شوند که این سلول‌ها با تنظیم افزایشی GATA3، موجب افزایش رونویسی و ترشح IL-5 و IL-13 می‌شوند. بنابراین سایتوکاین‌های حاصل از سلول اپی‌تلیال ممکن است ارتباطی بین آلرژن‌ها و پاسخ‌های تیپ ۲ ایجاد کنند.

سلول‌های Th2 تمایز یافته به محل‌های برخورد با آلرژن در بافت مهاجرت می‌کنند. در این جایگاه‌ها، این سلول‌ها در فاز التهابی واکنش‌های آلرژی شرکت می‌کنند، که بعداً بحث می‌شود. سلول‌های Tfh در اندام‌های لنفاوی باقی می‌مانند و در این جایگاه به سلول‌های B کمک می‌کنند.

فعال‌شدن سلول‌های B و سوئیچینگ به IgE

همانند سایر پاسخ‌های سلول B وابسته به T، سلول‌های B اختصاصی آلرژن توسط سلول‌های Tfh در اعضای لنفاوی ثانویه فعال می‌شوند (فصل ۱۲ را ببینید). در پاسخ به لیگاند CD40 و سایتوکاین‌ها، عمدتاً IL-4 و IL-13، که توسط این سلول‌های T یاریگر تولید می‌شود، سلول‌های B، ایزوتایپ زنجیره سنگین خود را تغییر داده و IgE تولید می‌نمایند. IgE به صورت آنتی‌بادی دوظرفیتی در خون گردش می‌کند و غلظت پلاسمایی آن به طور طبیعی کمتر از ۱۵۰ng/mL می‌باشد. در شرایط پاتولوژیک نظیر عفونت‌های کرمی و آتوپی شدید، مقدار آن می‌تواند به طور قابل توجهی افزایش یابد. IgE اختصاصی آلرژن که توسط پلاسمابلاست‌ها و پلاسماسل‌ها تولید می‌شود به جریان خون وارد می‌شود و به پذیرنده‌های Fc بر روی ماست‌سل‌های بافتی و بازوفیل‌های در گردش متصل می‌شود، بنابراین این سلول‌ها، حساس می‌شوند و در مواجهه بعدی با آلرژن واکنش می‌دهند.

سلول‌های درگیر در واکنش‌های آلرژیک

سلول‌های مجری اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس و بیماری‌های آلرژیک سلول‌های ترشح کننده سایتوکاین‌های تیپ ۲ (سلول‌های Th2، سلول‌های Tfh و احتمالاً ILC2s)، ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها هستند. اگرچه هر یک از این سلول‌ها خصوصیات منحصر به فردی دارند ولی همگی، میانجی‌های واکنش‌های آلرژیک را ترشح می‌کنند. سلول‌های Tfh در اندام‌های لنفاوی ثانویه باعث تحریک تولید IgE می‌شوند و سلول‌های Th2 و ILC2s با ترشح سایتوکاین‌ها در التهاب بافت شرکت می‌کنند. ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها محتویات گرانولی خود را آزاد کرده و مدیاتورهای دیگری نیز تولید می‌کنند که همگی مسئول پیامدهای پاتولوژیک واکنش‌های آلرژیک می‌باشند. در این بخش، در مورد نقش این سلول‌ها در آلرژی بحث خواهیم کرد.

نقش سلول‌های Th2 و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی در بیماری‌های آلرژیک

سلول‌های Th2 و ILC2s سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند، شامل IL-4، IL-5 و IL-13 که پاسخ‌های التهابی به آلرژن‌ها را در بافت‌ها افزایش می‌دهند. خصوصیات کلی سلول‌های Th2 و سیگنال‌هایی که باعث تمایز آنها از سلول‌های T بکر می‌شود در فصل ۱۰ بحث شد. IL-4 مترشحه از سلول‌های Th2، بروز VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1) را در سلول‌های اندوتلیال القاء نموده که باعث افزایش فراخوانی ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های Th2 بیشتری به بافت‌ها می‌شود. IL-5 مترشحه از سلول‌های Th2، تولید ائوزینوفیل در مغز استخوان را افزایش داده و ائوزینوفیل‌های بالغ در بافت‌ها را فعال می‌سازد. IL-13 با تحریک سلول‌های اپی‌تلیال (برای مثال در راه‌های هوایی) موجب افزایش ترشح موکوس از این سلول‌ها می‌شود و تولید بیش از اندازه موکوس یک ویژگی عمومی این گونه واکنش‌هاست.

با توجه به نقش اصلی سلول‌های Th2 در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس، افراد آتوپیک تعداد بیشتری از سلول‌های T ترشح‌کننده IL-4 اختصاصی آلرژن را در جریان خون نسبت به افراد غیرآتوپیک دارند. همچنین سلول‌های T اختصاصی آلرژن در افراد آتوپیک، مقدار بیشتری IL-4 به ازای هر سلول در مقایسه با افراد نرمال تولید می‌نمایند. در مدل‌های حیوانی ایجاد یک بیماری شبه آسم انسان، از طریق تولید سلول‌های Th2 اختصاصی یک آنتی‌ژن استنشاق شده یا به وسیله انتقال انتخابی (adoptive) این سلول‌ها به موش‌های بکر (naive) امکان‌پذیر است. تجمع سلول‌های Th2 در محل واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در پوست و مخاط برونش یافت می‌شود.

ILCهای تیپ ۲، بسیاری از سایتوکاین‌های مشابه سلول‌های Th2، خصوصاً IL-5 و IL-13 را تولید می‌کنند، پس احتمالاً دارای نقش‌هایی مشابه در واکنش‌های آلرژیک می‌باشند. به دلیل اینکه سلول‌های لنفوئیدی ذاتی به طور طبیعی در بافت‌ها حضور دارند، احتمالاً سایتوکاین‌هایشان در التهاب آلرژیک زودرس، قبل از اینکه سلول‌های Th2 به‌وجود آیند و به بافت‌ها مهاجرت کنند، دخالت می‌کنند. ILCهای تیپ ۲، در مراحل بعدی در همراهی با سلول‌های Th2 عمل می‌کنند تا التهاب را تقویت کنند.

خصوصیات ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها

ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها سلول‌های میلوئیدی هستند که دارای یک سری ویژگی‌های مشترک می‌باشند اما از نظر فنوتیپی و عملکردی تفاوت‌های قابل توجهی دارند (جدول ۱-۲۰). همه ماست‌سل‌ها از سلول‌های پیش‌تاز موجود در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. به طور طبیعی ماست‌سل‌های بالغ را نمی‌توان در گردش خون یافت. سلول‌های پیش‌تاز به صورت سلول‌های نابالغ به بافت‌های محیطی مهاجرت نموده و در پاسخ به عوامل بیوشیمیایی موضعی، نظیر فاکتور سلول بنیادی رها شده از سلول‌های بافتی، که به پذیرنده c-kit در سطح پیش‌سازهای ماست‌سل متصل می‌شود تمایز پیدا می‌کنند. ماست‌سل‌های بالغ در سراسر بدن به ویژه در مجاورت رگ‌های خونی (شکل ۲A-۲۰)، اعصاب و زیر اپی‌تلیوم‌ها یافت می‌شوند. همچنین آنها در اندام‌های لنفاوی نیز حضور دارند. ماست‌سل‌های انسان، اشکال متفاوتی از خود نشان می‌دهند، دارای هسته گرد بوده و سیتوپلاسم آنها حاوی گرانول‌های متصل به غشا و اجسام لیپیدی می‌باشد. گرانول‌ها محتوی پروتئوگلیکان‌های اسیدی هستند که به رنگ‌های بازی متصل می‌شوند.

ماست‌سل‌های فعال، انواعی از میانجی‌های مسئول تظاهرات واکنش‌های آلرژیک را تولید می‌کنند (جدول ۲-۲۰). این میانجی‌ها شامل موادی هستند که در گرانول‌ها ذخیره و در پی فعال‌شدن به سرعت آزاد می‌گردند و دستهٔ دیگر آن‌هایی می‌باشند که به دنبال فعال‌شدن ساخته و بعد ترشح می‌شوند. تولید و عملکرد این واسطه‌ها بعداً شرح داده خواهد شد.

زیر رده‌های ماست‌سل در موش‌ها و انسان‌ها توصیف شده‌اند که در مکان اصلی قرارگیری خود (بافت مخاطی در مقابل بافت همبند در موش‌ها) و یا محتوای پروتئاز گرانولی (فقط تریپتاز و یا تریپتاز و کیماز در انسان‌ها) متفاوت می‌باشند. اگرچه ناهمگنی ماست‌سل‌ها به نظر می‌رسد که بیش از ۲ زیررده باشد و رده‌های تکاملی مجزایی را نشان نمی‌دهند، اما نتایج به دست آمده از پروفایل‌های بیان ژنی که به‌واسطه فاکتورهای محیطی و محرک‌هایی که بین بافت‌ها متغیر است، القا شده است، در این سلول‌ها متفاوت می‌باشد.

جدول ۱-۲۰. خصوصیات ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها

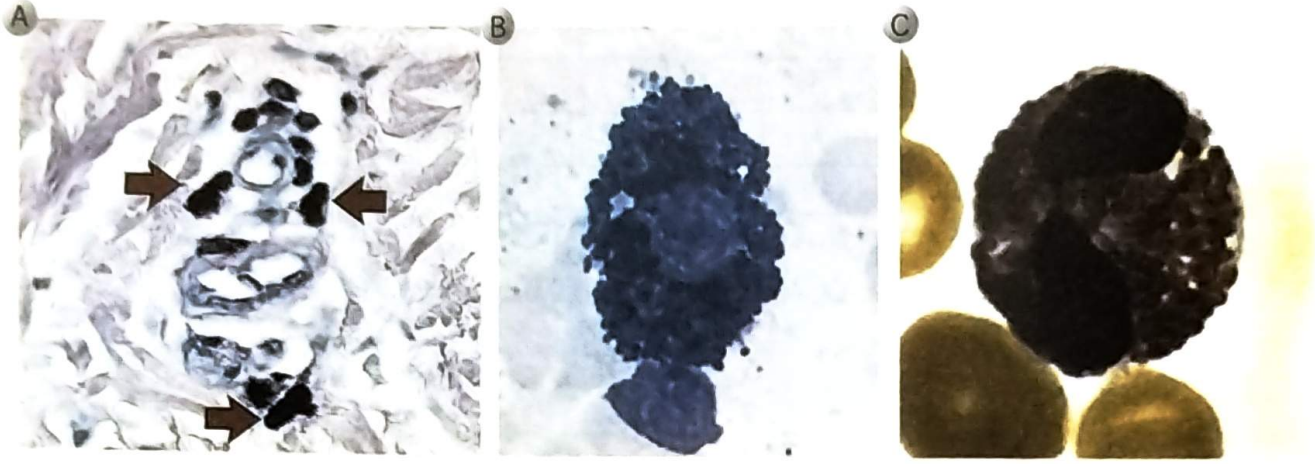
مشخصات	ماست‌سل	بازوفیل	ائوزینوفیل
محل اصلی بلوغ	پیش‌سازهای مغز استخوان در بافت همبند و بافت مخاطی بالغ می‌شوند	مغز استخوان	مغز استخوان
جایگاه سلول	بافت همبند و بافت مخاطی	خون (حدود ۰/۵٪ از لکوسیت‌های خون)؛ به بافت فراخوانده می‌شوند	خون (حدود ۲٪ از لکوسیت‌های خون)، به بافت فراخوانده می‌شوند
طول عمر	هفته‌ها تا ماه‌ها	روزها	روزها تا هفته‌ها
فاکتور اصلی رشد و تمایز (سایتوکاین‌ها)	فاکتور سلول بنیادی (stem cell factor)، IL-3	IL-3	IL-5
بروز FcεRI	زیاد	زیاد	کم
محتویات اصلی گرانول	هیستامین، هپارین و/یا کندروئیتین سولفات، پروتئازها	هیستامین، کندروئیتین سولفات، پروتئاز	پروتئین بازی اصلی، پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل، پراکسیدازها، هیدرولازها، لیزوفسفولیپاز

FcεRI, Fcε Receptor I; IL, Interleukin

بازوفیل‌ها، گرانولوسیت‌های خونی هستند که شباهت‌های ساختاری و عملکردی به ماست‌سل‌ها دارند. همانند سایر گرانولوسیت‌ها، بازوفیل‌ها از پیش‌تازهای موجود در مغز استخوان (اما از پیش‌سازهایی متفاوت از ماست‌سل‌ها) مشتق شده و در مغز استخوان بالغ می‌شوند و در خون گردش می‌کنند (شکل ۲B-۲۰). بازوفیل‌ها کمتر یا مساوی ۰/۵٪ از لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند. اگرچه به طور طبیعی در بافت‌ها یافت نمی‌شوند ولی معمولاً به برخی از محل‌های التهاب فراخوانده می‌شوند. بازوفیل‌ها دارای گرانول‌هائی هستند که به رنگ‌های بازی متصل می‌شوند و قادرند بسیاری از میانجی‌های ماست‌سل‌ها را تولید کنند (به جدول ۲-۲۰ نگاه کنید). همانند ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها FcεRI را بروز می‌دهند، به IgE متصل می‌شوند و می‌توانند با اتصال آنتی‌ژن به IgE فعال شوند. بنابراین، بازوفیل‌هائی که به نواحی حضور آنتی‌ژن در بافت‌ها فراخوانده می‌شوند، ممکن است در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس شرکت کنند.

اتصال IgE به ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها: پذیرندهٔ Fcε

بر روی ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها، پذیرنده Fc با میل پیوندی بالا و اختصاصی زنجیره سنگین ε به نام FcεRI بارز می‌شود که به IgE متصل می‌شود. IgE همانند سایر مولکول‌های آنتی‌بادی، انحصاراً توسط سلول‌های B ساخته می‌شود و در عین حال به عنوان پذیرنده آنتی‌ژنی بر سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها عمل می‌نماید. این عمل با اتصال IgE به FcεRI بر سطح این سلول‌ها تحقق می‌پذیرد. میل پیوندی FcεRI برای IgE بسیار بالاست (ضریب تفکیک [K_d] در حدود 1×10^{-10} M)؛ این اتصال از اتصال همهٔ پذیرنده‌های دیگر Fc به لیگاندهایشان از جنس آنتی‌بادی قوی‌تر است. در نتیجه، اگرچه غلظت نرمال سرمی IgE در مقایسه با سایر ایزوتایپ‌ها کاملاً پایین است (کمتر از 5×10^{-10} M) اما کل ظرفیت پذیرنده FcεRI به وسیلهٔ IgE اشغال شده است و اکثریت ماست‌سل‌ها، حتی در افراد غیرآتوپیک، با IgE پوشیده شده‌اند.



شکل ۲-۲۰. مورفولوژی ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها. A. فتومیکروگراف از ماست‌سل‌های پوستی مجاور عروق، رنگ شده با روش رایت ـ گیمسا (پیکان‌ها). **B.** بازوفیل خون محیطی **C.** ائوزینوفیل خون محیطی نشان داده شده‌اند. به گرانول‌های سیتوپلاسمی آبی رنگ بازوفیل‌ها و گرانول‌های سیتوپلاسمی قرمز رنگ در ائوزینوفیل توجه نمائید.

هر مولکول FcεRI بر سطح ماست‌سل از یک زنجیره α که اتصال به ناحیه Fc مولکول IgE را بر عهده دارد و یک زنجیره β و دو زنجیره γ که در سیگنال‌رسانی نقش دارند، تشکیل شده است (شکل ۲-۲۰). انتهای آمینی زنجیرهٔ α که در خارج از سلول قرار دارد، دارای دو دومین شبه ـ Ig می‌باشد که ناحیهٔ اتصال به IgE را تشکیل می‌دهند. زنجیرهٔ β پذیرنده FcεRI دارای یک موتیف فعال‌سازی با ساختار تیروزین در پذیرندهٔ ایمنی (ITAM) در انتهای کربوکسی سیتوپلاسمی خود می‌باشد. دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی γ یکسان، از طریق پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر متصل می‌شوند و به زنجیره ζ موجود در کمپلکس پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول T شباهت دارند (به فصل ۷ نگاه کنید). ناحیه سیتوپلاسمی هر زنجیرهٔ γ دارای یک ITAM است. یک زنجیرهٔ γ مشترک به عنوان زیرواحد سیگنال‌دهی در FcγRI، FcγRIIIA و FcαR عمل می‌کند و به آن زنجیرهٔ FcRγ می‌گویند (فصل ۱۳ را نگاه کنید). با فسفریله‌شدن تیروزین ITAMهای زنجیره‌های β و γ، آبشار سیگنال‌رسانی در پذیرنده که برای فعال‌شدن ماست‌سل لازم است، آغاز می‌شود که مختصراً شرح داده شد.

اهمیت FcεRI در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس با واسطه IgE، در موش‌های حذف ژن‌شده فاقد زنجیرهٔ α این پذیرنده نشان داده شده است. وقتی که IgE اختصاصی یک آنتی‌ژن مشخص به صورت داخل وریدی به این موش‌ها تزریق می‌شود و سپس حیوانات در معرض همان آنتی‌ژن قرار می‌گیرند، آنافیلاکسی به وجود نمی‌آید یا آنافیلاکسی ملایم ظهور می‌کند ولی در موش‌های طبیعی که تحت شرایط مشابهی قرار گرفته‌اند، واکنش شدید به وجود می‌آید. IgE بروز FcεRI بر سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها را افزایش می‌دهد و در نتیجه یک مکانیزم تقویتی برای واکنش‌های با واسطه IgE فراهم می‌نماید.

اگرچه FcεRI بر روی ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها به صورت تترامر $\alpha\beta\gamma_2$ بیان می‌شود، اما پذیرنده‌های روی سطح ائوزینوفیل‌ها عمدتاً به صورت تریمرهای $\alpha\gamma_2$ بوده و به میزان کمی بیان می‌شود و شواهد متقاعد کننده‌ای بابت اینکه ائوزینوفیل‌ها می‌توانند به واسطه اتصال آنتی‌ژن به IgE متصل به FcεRI فعال شوند وجود ندارد.

پذیرندهٔ دیگر برای IgE، FcεRII نام دارد که CD23 نیز نامیده می‌شود و پروتئینی است که متعلق به لکتین‌های نوع ـ C پستانداران می‌باشد و میل پیوندی آن برای IgE بسیار کمتر از FcεRI است. اعمال بیولوژیک FcεRII ناشناخته است.

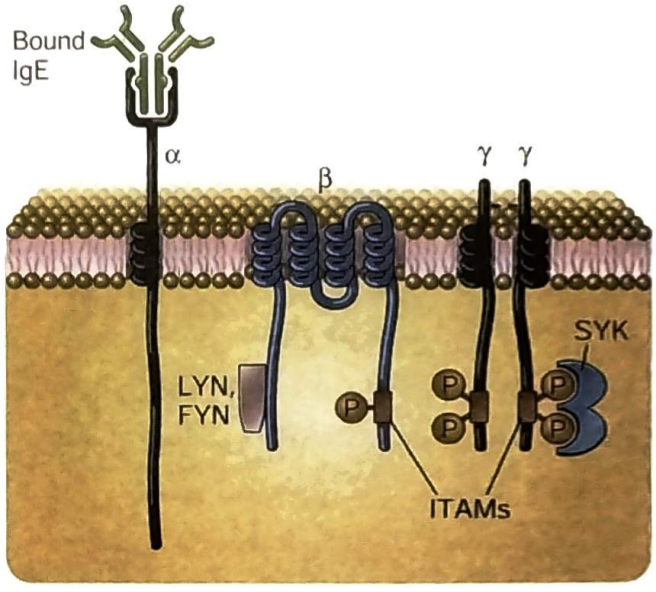
فعال‌شدن ماست‌سل‌ها

فعال‌شدن ماست‌سل‌ها از طریق اتصال متقاطع مولکول‌های FcεRI انجام می‌گیرد که این امر با اتصال آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی به مولکول‌های IgE چسبیده به

جدول ۲-۲۰. میانجی‌های تولیدشده به وسیلهٔ ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها

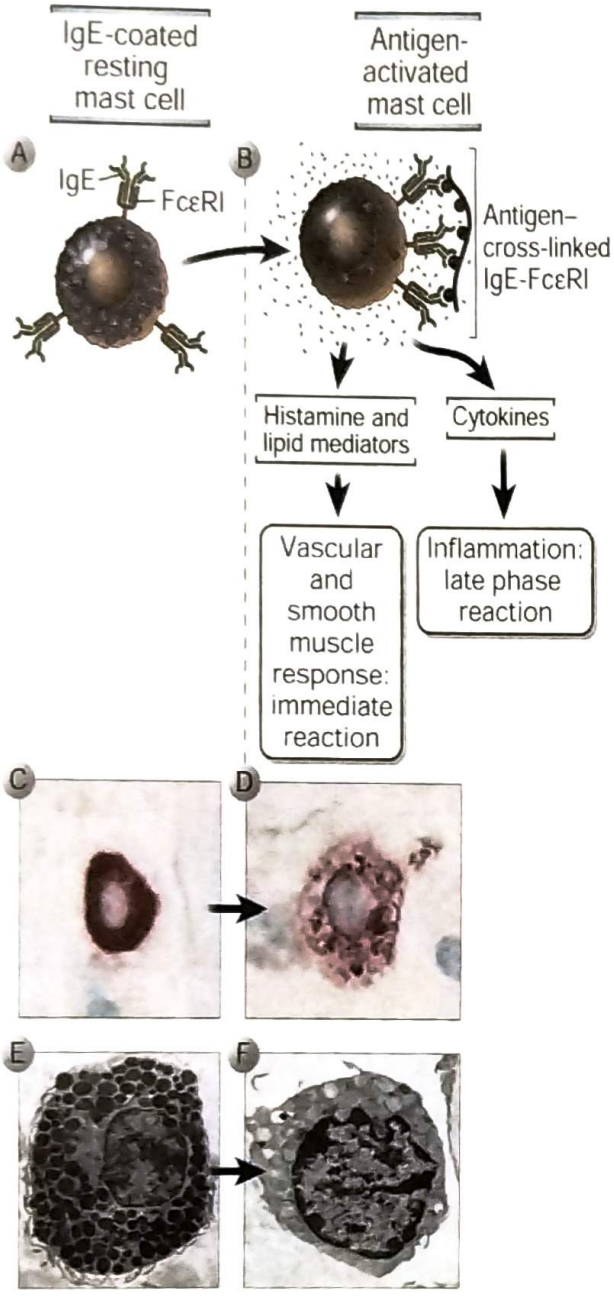
نوع سلول	نوع میانجی	میانجی	اعمال/ اثرات پاتولوژیک
ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها			
	به صورت پیش‌ساخته در گرانول‌های سیتوپلاسمی ذخیره شده است	هیستامین	افزایش تراوایی عروق؛ تحریک انقباض سلول عضله صاف
		آنزیم‌ها: پروتئازهای خنثی (تریپتاز و/یا کیماز)، اسید هیدرولازها، کاتپسین G، کربوکسی پپتیداز	تخریب ساختارهای میکروبی؛ تخریب/ بازسازی بافت
	میانجی‌های لیپیدی اصلی تولید شده متعاقب فعال‌شدن	PGD_2	اتساع عروق، انقباض برونش، کموتاکسی لکوسیت
		لوکوترین C_4، D_4 و E_4	انقباض طولانی برونش، ترشح موکوس، افزایش تراوایی عروق
		PAF	اتساع عروق، افزایش تراوایی عروق، چسبندگی لکوسیت، کموتاکسی، دگرانوله‌شدن، انفجار اکسیداتیو
	سایتوکاین‌های تولیدشده متعاقب فعال‌شدن	TNF, MIP-1α ،IL-3	تکثیر ماست‌سل، التهاب (واکنش فاز دیررس)
		IL-13	ترشح موکوس
		IL-4	تمایز Th2
		IL-5	تولید ائوزینوفیل و فعال‌شدن آن
ائوزینوفیل‌ها			
	ذخیره شده به صورت پیش‌ساخته در گرانول‌های سیتوپلاسمی	پروتئین اصلی بازی، پروتئین کاتیونیک ائوزینوفیل	برای کرم‌ها، باکتری‌ها، سلول‌های میزبان سمی است
		آنزیم‌ها: پراکسیداز ائوزینوفیل، هیدرولازهای لیزوزومی، لیزوفسفولیپاز	تخریب دیواره سلولی پروتوزوآها و کرم‌ها؛ تخریب/ بازسازی بافتی
	به صورت پیش‌ساخته در سیتوزول	گالکتین ۱۰	تشکیل کریستال‌های شارکوت- لیدن، فعال‌سازی اینفلامازوم‌ها، افزایش التهاب و پاسخ‌های Th2
	میانجی‌های لیپیدی اصلی تولیدشده متعاقب فعال‌شدن	لوکوترین C_4، D_4، E_4	انقباض طولانی برونش، ترشح موکوس، افزایش تراوایی عروق
	سایتوکاین‌های تولیدشده متعاقب فعال‌شدن	IL-4	تمایز Th2
		TGFβ	فیبروز
		RANTES, IL-10, IL-8 و MIP-1α و ائوتاکسین	کموتاکسی لکوسیت‌ها

DC: سلول دندریتیک (dendritic cell)؛ FcεRI: پذیرنده Fcε نوع ۱؛ GM-CSF: فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت‌مونوسیت (granulocyte-monocyte colony-stimulating factor)؛ MIP-1α: پروتئین ۱α التهابی مونوسیت (monocyte inflammatory protein 1α)؛ PAF: فاکتور فعال کننده پلاکت (platelet-activating factor)؛ PGD_2: پروستاگلاندین D_2 (D_2 prostaglandin)؛ RANTES: regulated by activation, normal T cell expressed and secreted؛ TNF: فاکتور نکروز دهنده تومور (tumor necrosis factor)؛ TGF-β: فاکتور رشد تغییر دهنده β (Transforming growth factor-β).



شکل ۳-۲۰. ساختار زنجیره‌های پلی‌پپتیدی پذیرندهٔ Fc با میل پیوندی زیاد برای IgE (FcεRI). IgE به دومین‌های شبه ـ Ig زنجیرهٔ α متصل می‌شود. زنجیرهٔ β و زنجیره‌های γ میانجی انتقال سیگنال هستند. ITAMهایی که در ناحیهٔ سیتوپلاسمی زنجیره‌های β و γ مشاهده می‌شوند، مشابه آنهایی هستند که در کمپلکس پذیرندهٔ سلول T نیز یافت می‌شوند (به شکل ۸-۷ نگاه کنید). Lyn و Fyn تیروزین کینازهایی هستند که به ناحیه سیتوپلاسمی انتهای آمینی زنجیره β متصل می‌شوند و Syk تیروزین کینازی است که به موتیف‌های فسفریله شده ITAM در دم‌های سیتوپلاسمی انتهای کربوکسی زنجیره‌های β و γ متصل می‌شود. این کینازها در وقایع انتقال سیگنالی که منجر به فعال‌سازی ماست‌سل‌ها می‌گردد، شرکت می‌کنند.

ITAM: immunoreceptor tyrosine activation motif



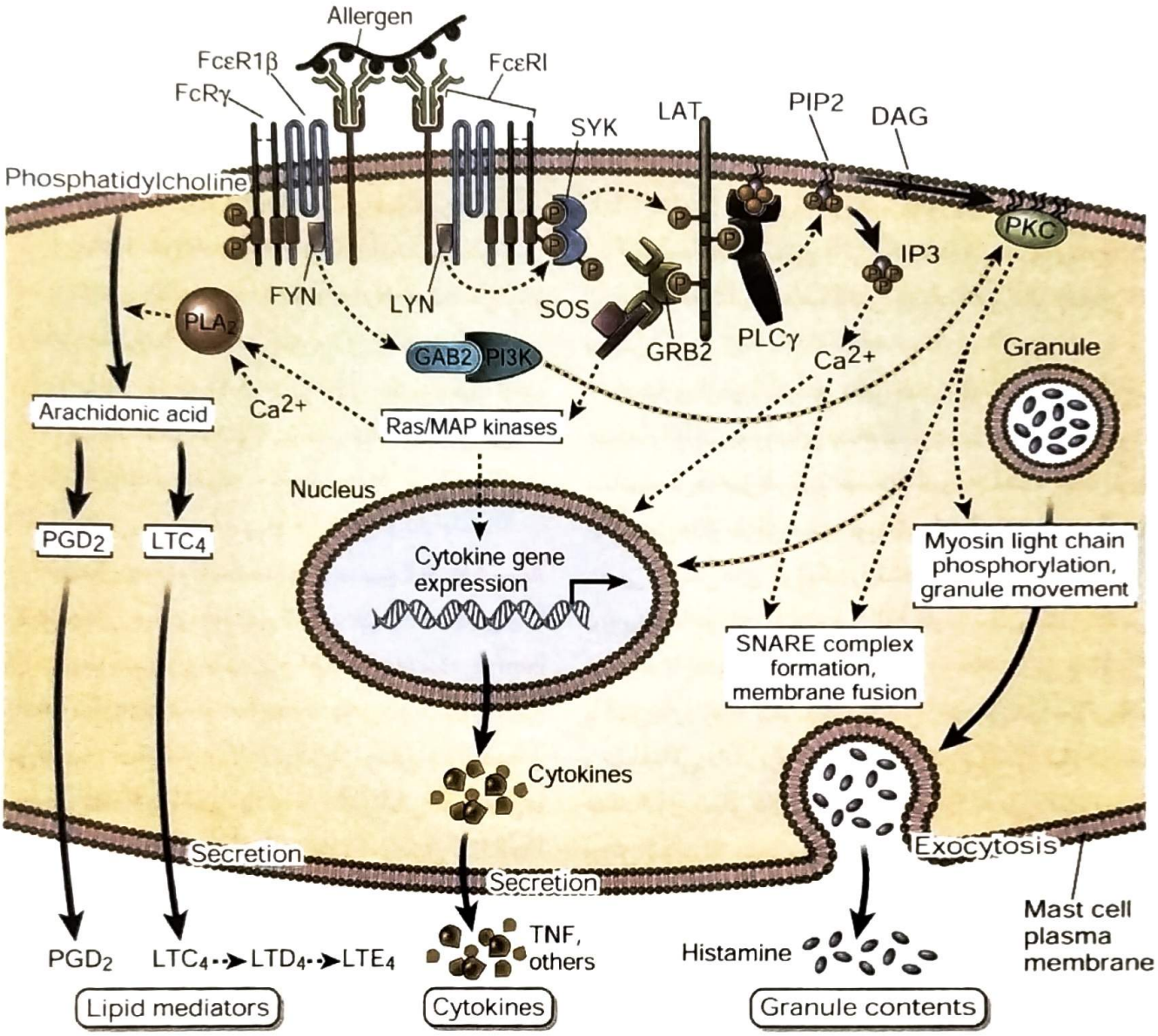
شکل ۴-۲۰. فعال‌شدن ماست‌سل. اتصال آنتی‌ژن به IgE باعث اتصال متقاطع مولکول‌های FcεRI موجود بر سطح ماست‌سلها و در نتیجه القاء آزادشدن میانجی‌ها می‌گردد که واکنش ازدیاد حساسیت ایجاد می‌کنند (B, A). سایر محرکها نظیر لیگاندهای پذیرنده شبه Toll (TIR)، جزء C5a کمپلمان، سایتوکاین‌ها، نوروپپتیدها و مواد ترشحزای کاتیونی نیز می‌توانند ماست‌سل‌ها را به صورت مستقل از FcεRI فعال نمایند. شکل C فتومیکروگراف نوری از یک ماست‌سل در حال استراحت را نشان می‌دهد که گرانول‌های سیتوپلاسمی بنفش رنگ فراوانی دارند. این گرانول‌ها در میکروگراف الکترونی ماست‌سل در حال استراحت نیز دیده می‌شوند، که در شکل E نشان داده شده است. برخلاف اینها، گرانول‌های تخلیه شده ماست‌سل فعال در فتومیکروگراف (D) و میکروگراف الکترونی (F) نشان داده شده است.

پذیرنده‌های Fc صورت می‌پذیرد (شکل ۴-۲۰). در شخصی که نسبت به یک آنتی‌ژن خاص آلرژی دارد، قسمت عمدهٔ مولکول‌های IgE متصل به FcεRI سطح ماست‌سل‌ها برای آن آنتی‌ژن اختصاصی هستند. پس از تماس با آن آنتی‌ژن، مولکول‌های IgE به تعداد کافی اتصال متقاطع پیدا می‌کنند و در نتیجه فعال‌شدن ماست‌سل آغاز می‌شود. برعکس در افراد غیرآتوپیک، مولکول‌های IgE متصل به ماست‌سل‌ها برای بسیاری از آنتی‌ژن‌های مختلف ویژگی دارند، که احتمالاً همه آنتی‌ژن‌ها ساخت مقدار اندکی IgE را القاء نموده‌اند. بنابراین یک آنتی‌ژن منفرد نمی‌تواند اتصالات متقاطع کافی بین مولکول‌های IgE برقرار کند و

ماست‌سل‌ها را فعال نماید.

فعال‌شدن ماست سل‌ها سه نوع پاسخ بیولوژیک را در پی خواهد داشت: ترشح محتویات از پیش‌ساخته شدهٔ گرانول‌ها با فرآیند اگزوسیتوز (دگرانولاسیون)، ساخت و ترشح میانجی‌های لیپیدی، و ساخت و ترشح سایتوکاین‌ها. آبشار انتقال سیگنال آغاز شده بر اثر اتصال متقاطع FcεRI با واسطه آلرژن، به وقایع انتقال سیگنال آغاز شده بر اثر اتصال آنتی‌ژن به لنفوسیت‌ها شباهت دارد (شکل ۵-۲۰ و همچنین فصل ۷ را ببینید). تیروزین‌کیناز Lyn به طور معمول با دم سیتوپلاسمی زنجیرهٔ β FcεRI ارتباط دارد. بعد از اتصال متقاطع مولکول‌های FcεRI به واسطه اتصال آلرژن به IgE متصل شده به این رسپتورها تیروزین کیناز Lyn باعث فسفریلاسیون ITAMهای مجاور در دم‌های سیتوپلاسمی زنجیره‌های β و γ FcεRI می‌گردد. سپس تیروزین‌کیناز Syk به ITAMهای موجود در زنجیرهٔ γ فراخوانده شده و فعال می‌شود و سبب فسفریله‌شدن و فعال‌شدن سایر پروتئین‌ها در آبشار انتقال سیگنال می‌گردد که شامل مولکول‌های آداپتور و آنزیم‌هایی است که در تشکیل کمپلکس چندبخشی سیگنال‌دهی شرکت می‌کنند، همان طور که در مورد سلول‌های T شرح داده شد. این کمپلکس شامل فسفولیپاز Cγ (PLCγ) می‌باشد که فسفاتیدیل ایزوزیتول بیس‌فسفات را به ایزوزیتول تری‌فسفات (IP3) و دی‌آسیل گلیسرول (DAG) کاتالیز می‌کند که به ترتیب باعث تولید Ca^{++} و سیگنال‌های پروتئین کیناز C (PKC) می‌شوند (فصل ۷ را ببینید). Fyn که یک تیروزین کینازی است که به طور دائمی با دم سیتوپلاسمی زنجیره β FcεRI مرتبط می‌باشد، پروتئین اتصال GAB2 را فسفریله کرده و منجر به فعال‌شدن PI3 کیناز، که به تولید Ca^{++} و سیگنال‌های PKC کمک می‌کند می‌گردد. این وقایع انتقال سیگنال منجر به ایجاد سه نوع پاسخ اصلی می‌گردد.

- ***دگرانوله‌شدن.*** پروتئین کیناز C فعال شده زنجیره سبک میوزین از کمپلکس اکتین ـ میوزین را که در زیر غشای پلاسمایی قرار دارد فسفریله نموده که منجر به جدا شدن این کمپلکس از هم می‌شود و در نتیجه امکان تماس گرانول‌های سیتوپلاسمی با غشای پلاسمایی را فراهم می‌آورد. سپس غشاء گرانولی ماست‌سل با غشاء پلاسمایی ادغام (فیوژن) می‌شود، فرایندی که توسط اعضای خانوادهٔ پروتئین SNARE میانجی‌گری می‌شود که در بسیاری از وقایع ادغام (فیوژن) غشایی دیگر نیز دخالت دارند. پروتئین‌های SNARE مختلفی که بر سطح غشای گرانول و غشای پلاسمایی حضور دارند با یکدیگر واکنش متقابل می‌دهند تا یک کمپلکس مولتی‌مر تشکیل دهند و فرایند ادغام را کاتالیز نمایند. تشکیل کمپلکس SNARE به وسیله ملکول‌های کمکی متعددی تنظیم می‌شود که شامل گوانوزین تری‌فسفاتازهای Rab3 و کینازها و فسفاتازهای متصل به Rab می‌باشد. در ماست‌سل‌های در حال استراحت، این آنزیم‌ها مانع از ادغام غشاء گرانول‌های ماست‌سل‌ها با غشاء پلاسمایی می‌شوند. پس از اتصال متقاطع FcεRI، افزایش غلظت کلسیم سیتوپلاسمی حاصله و فعال‌شدن PKC، عملکرد تنظیمی این مولکول‌ها را متوقف می‌نماید. علاوه بر این، پروتئین‌های حسگر کلسیم با افزایش تشکیل کمپلکس SNARE و فیوژن غشایی به افزایش غلظت کلسیم پاسخ می‌دهند. به دنبال ادغام غشائی، محتویات گرانول‌های ماست‌سل‌ها به محیط خارج سلول آزاد می‌شود. این فرآیند در عرض چند ثانیه پس از اتصال متقاطع FcεRI می‌تواند رخ دهد و از نظر مورفولوژیک به صورت از بین‌رفتن تراکم گرانول‌های ماست‌سل‌ها قابل مشاهده است (شکل ۴-۲۰ را نگاه کنید). عملکردهای بیولوژیک محتویات گرانولی که متعاقب دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها آزاد می‌شوند، بعداً توصیف می‌گردند.
- ***تولید میانجی لیپیدی.*** ساخت میانجی‌های لیپیدی از طریق فعال‌شدن آنزیم سیتوزولی فسفولیپاز A_2 (PLA_2) کنترل می‌شود (به شکل ۵-۲۰ نگاه کنید). این آنزیم توسط دو سیگنال فعال می‌گردد: افزایش کلسیم سیتوپلاسمی و انجام فسفوریلاسیون توسط یک MAP کیناز (mitogen-activated protein kinase) نظیر ERK (extracellular receptor activated kinase). فعال‌شدن کیناز ERK در پی آبشار کینازی صورت می‌گیرد که از ITAMهای FcεRI شروع می‌شود و احتمالاً همان میانجی‌های سلول T را مورد استفاده قرار



شکل ۵-۲۰. وقایع بیوشیمیایی فعال‌شدن ماست‌سل‌ها. اتصال متقاطع IgE متصل شده توسط آنتی‌ژن، فسفریلاسیون سایر مولکول‌های پیام‌رسان توسط Lyn را افزایش می‌دهد که منجر به فعال‌سازی پروتئین تیروزین کیناز Syk می‌گردد که این نیز به نوبهٔ خود سبب فعال‌شدن آبشار MAP کیناز و فسفولیپاز Cγ (PLCγ) می‌شود. PLCγ موجب رهاشدن IP_3 (اینوزیتول تری‌فسفات) و DAG (دی‌آسیل گلیسرول) از PIP_2 (فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ بیس‌فسفات) غشایی می‌گردد. IP_3 باعث آزادشدن کلسیم داخل سلولی از شبکهٔ اندوپلاسمی می‌شود. کلسیم و DAG پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می‌کنند. فسفریلاسیون GAB2 توسط Fyn منجر به فعال‌سازی PI3K می‌گردد که در فعال‌شدن PKC نقش دارد. کلسیم، MAP کیناز و PKC با ارتقای نسخه‌برداری از ژن سایتوکاین، منجر به ترشح سایتوکاین‌ها می‌شوند. کلسیم و MAP کیناز، آنزیم سیتوزولی فسفولیپاز A_2 (PLA_2) را فعال می‌نمایند که باعث آغاز سنتز میانجی‌های لیپیدی همچون پروستاگلاندین (PGD_2) D_2 و لکوترین (LTC_4) C_4 می‌شود.

می‌دهد (به فصل ۷ نگاه کنید). PLA_2 پس از فعال‌شدن، فسفولیپیدهای غشائی را هیدرولیز می‌کند تا اسید آراشیدونیک را آزاد کند که توسط سیکلواکسیژناز یا لیپواکسیژناز به میانجی‌های مختلف تبدیل می‌شود (که بعداً شرح داده می‌شود).

- ***تولید سایتوکاین.*** ترشح سایتوکاین توسط ماست‌سل‌های فعال‌شده در نتیجه القای نسخه‌برداری جدید از ژن‌های سایتوکاین‌ها صورت می‌پذیرد. به نظر می‌رسد وقایع بیوشیمیائی تنظیم‌کنندهٔ نسخه‌برداری از ژن‌های سایتوکاین‌ها در ماست‌سل‌ها شبیه وقایعی

باشند که در سلول‌های T به‌وقوع می‌پیوندند. فراخوانی و فعال‌شدن مولکول‌های آداپتور و کینازهای مختلف در پاسخ به اتصال متقاطع FcεRI موجب انتقال NF-AT (nuclear factor of activated T cells) و NF-κB (nuclear factor κB) به هسته و همینطور فعال‌شدن AP-1 (activator protein 1) به وسیلهٔ پروتئین کینازهایی نظیر c-Jun N-terminal kinase می‌گردد. این فاکتورهای نسخه‌برداری، بروز چندین سایتوکاین (IL-4، IL-5، IL-6، IL-13 و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF را تحریک می‌کنند اما برخلاف سلول‌های T، IL-2 تولید نمی‌شود.

فعال‌شدن ماست‌سل‌ها از مسیر FcεRI توسط پذیرنده‌های مهاری مختلفی تنظیم می‌شود که حاوی یک موتیف مهاری به نام ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) در دم سیتوپلاسمی می‌باشند (فصل ۷ را ببینید). یکی از چنین پذیرنده‌های مهاری، FcγRIIB است که در طی فعال‌شدن ماست‌سل‌ها همراه با FcεRI تجمع می‌یابد. ITIM مولکول FcγRIIB توسط Lyn فسفریله می‌شود و این پدیده منجر به فراخوانی یک فسفاتاز به نام اینوزیتول ۵ ـ فسفاتاز حاوی دومین SH2 (SHIP) و مهار سیگنال‌دهی FcεRI می‌شود. تجربیات در موش نشان می‌دهد که FcγRIIB می‌تواند تخلیه گرانول‌های ماست‌سل‌ها را در in vivo تنظیم کند. پذیرنده‌های مهاری متعدد دیگری نیز بر سطح ماست‌سل‌ها عرضه می‌گردند اما اهمیت آنها در in vivo مشخص نیست.

علاوه بر اتصال متقاطع FcεRI توسط آلرژن‌ها، بسیاری از محرک‌های التهابی دیگر، (حتی در عدم حضور آلرژن) و یا به صورت هم‌افزایی (synergize) با آلرژن قادر به فعال کردن ماست‌سل‌ها می‌باشند. اجزای C3a و C5a کمپلمان باعث دگرانولاسیون ماست‌سل می‌شوند و همین امر دلیل نامگذاری‌شان به آنافیلاتوکسین می‌باشد. محرک‌های دیگر باعث فعال‌شدن انتخابی ماست‌سل‌ها جهت تولید متابولیت‌های اسید آراشیدونیک، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها می‌شود ولی دگرانولاسیون را القا نمی‌کنند. این محرک‌ها شامل لیگاندهای Toll-like receptor (TLR)، مواد آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده از جمله ATP آزاد شده، گلوکان‌های قارچی، پپتیدهای ضد میکروبی، سایتوکاین‌هایی (همچون SCF، IL-3، IL-4، IL-9 و IL-33)، لکوترین‌ها و بسیاری از کموکاین‌ها می‌باشند. این قبیل روش‌های فعال‌شدن ماست‌سل‌ها به طور غیروابسته به IgE، احتمالاً برای نقش فیزیولوژیک آنها به عنوان سلول‌های نگهبان ایمنی ذاتی اهمیت دارند و پاسخ‌های التهابی به عفونت یا آسیب بافتی را ایجاد می‌کنند (فصل ۴ را ببینید).

بسیاری از نوروپپتیدها نظیر مادهٔ P، سوماتوستاتین و پپتید وازواکتیو روده‌ای باعث آزادشدن هیستامین از ماست‌سل‌ها می‌شوند و ممکن است باعث فعال‌شدن ماست‌سل‌ها از طریق مسیر نوروآندوکرین گردند. سیستم عصبی واکنش‌های آلرژیک را تنظیم می‌نماید و احتمالاً نوروپپتیدها در این زمینه دخالت دارند. سیستم عصبی می‌تواند تا حدی در ایجاد سرخی که در حاشیهٔ تورم ناشی از واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس دیده می‌شود، مؤثر باشد و مشاهداتی مانند بروز کمتر سرخی در پوست نقاطی که عصب‌گیری اندکی دارند، نیز مؤید این نکته می‌باشد. سرما و ورزش شدید نیز موجب دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها می‌گردند اما مکانیزم آن مشخص نیست.

بسیاری از مواد کاتیونیک متفاوت که به صورت کلی مواد ترشح‌زا (secretagogues) نامیده می‌شوند توانایی تحریک دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها را دارا می‌باشند. این مواد شامل پپتیدهای التهابی اندوژن، داروهایی که به عنوان عامل واکنش‌های شبه‌آلرژی شناخته شده‌اند و ترکیبات 48/80 و ماستوپاران (mastoparan) که در آزمایشگاه به عنوان محرک‌های فارماکولوژیک ماست‌سل کاربرد دارند، می‌باشند.

بسیاری از عوامل، ماست‌سل‌ها را به طور مستقل از FcεRI و به واسطه اتصال به پذیرنده‌ای به نام "پذیرنده X_2 جفت شده با پروتئین G مرتبط با MAS" ($MRGPRX_2$) فعال می‌کنند که این پذیرنده فقط توسط ماست‌سل‌های پوست و سایر بافت‌ها و نورون‌های گانگلیون ریشه پشتی، به میزان زیادی بیان می‌شود اما توسط ماست‌سل‌های مخاطی بیان نمی‌شود. لیگاندهایی که به $MRGPRX_2$ متصل شده و بنابراین ماست‌سل‌ها را فعال می‌کنند شامل آنتی‌بیوتیک‌های متعدد، داروهای بی‌حس کننده، اجزاء سموم حشرات، پپتیدهای ضد میکروبی، مولکول‌های ترشح شده

توسط ائوزینوفیل و نوروپپتیدها می‌باشد. $MRGPRX_2$ به عنوان یک مدیاتور احتمالی برای بسیاری از واکنش‌های شبه‌آلرژی به داروها و سایر شرایط پاتولوژیکی که به واسطه کهیر (ادم پوستی سطحی همراه با خارش) شناخته می‌شوند، در نظر گرفته می‌شود.

ماست‌سل‌ها پذیرنده‌های Fc برای زنجیره سنگین IgG را نیز بارز می‌کنند و از طریق اتصال متقاطع IgG متصل فعال می‌شوند. این واکنش با واسطه IgG توضیح احتمالی این یافته است که در موش‌هایی که در آنها ژن زنجیره ε حذف شده است به آنافیلاکسی القاءشده توسط آنتی‌ژن کاملاً مقاوم نمی‌باشند. به هر حال، IgE مهمترین ایزوتیپ آنتی‌بادی است که در بیشتر واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نقش ایفا می‌نماید.

فعال‌شدن ماست‌سل‌ها یک پدیدهٔ همه یا هیچ نیست و انواع یا میزان مختلف تحریکات می‌توانند باعث پاسخ‌های نسبی با تولید برخی از میانجی‌ها و عدم تولید برخی دیگر گردند. این اختلافات موجود در فعال‌شدن و آزاد نمودن میانجی‌ها می‌تواند توجیه کننده تظاهرات بالینی متغیر باشد.

میانجی‌های حاصل از ماست‌سل‌ها

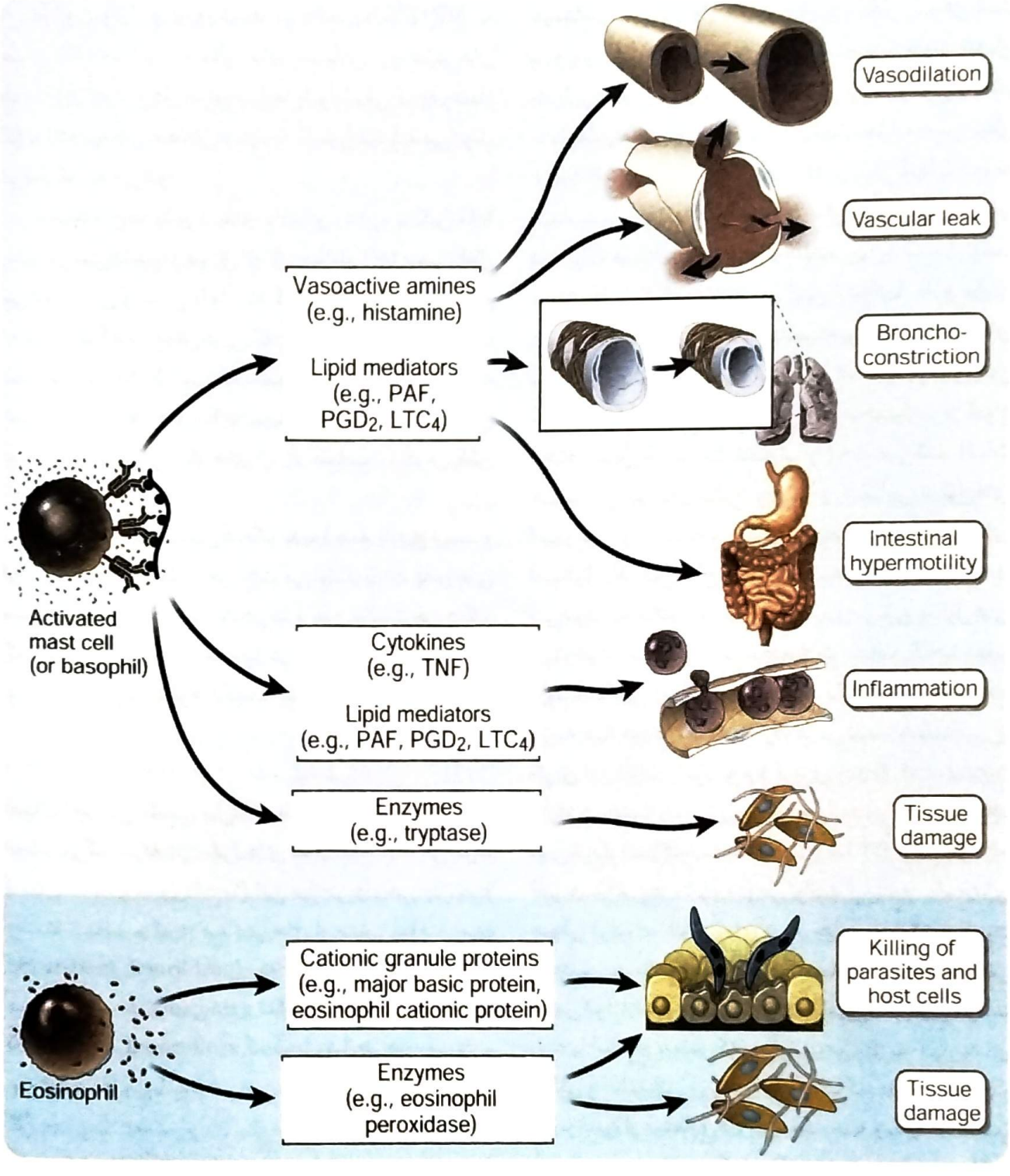
اعمال اجرایی ماست‌سل‌ها توسط مولکول‌های محلولی انجام می‌گیرند که از سلول‌های فعال شده آزاد می‌شوند (شکل ۶-۲۰ و جدول ۲-۲۰). این میانجی‌ها را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: میانجی‌های از پیش ساخته شده (preformed mediators) که شامل آمین‌های وازواکتیو هستند و میانجی‌های تازه ساخته شده (newly synthesized mediators) که شامل میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌ها می‌باشند.

آمین‌های وازواکتیو

بسیاری از اثرات بیولوژیک فعال‌شدن ماست‌سل‌ها توسط آمین‌های وازواکتیو انجام می‌شوند که از گرانول‌های سیتوپلاسمی رها می‌شوند و عملکرد آنها در عروق خونی و ماهیچه‌های صاف می‌باشد. آمین‌های وازواکتیو، ترکیبات با وزن مولکولی پائین هستند که یک گروه آمینی دارند و عملکردشان مستقیماً در عروق خونی می‌باشد. در ماست‌سل‌های انسان، مهم‌ترین میانجی از این نوع، **هیستامین** می‌باشد ولی در برخی جوندگان ممکن است سروتونین نیز اهمیت داشته باشد. هیستامین از طریق اتصال به پذیرنده‌های سلول‌های هدف عمل می‌کند و انواع مختلف سلول‌ها، رده‌های متفاوتی از این پذیرنده‌ها (به عنوان مثال H1، H2 و H3) را بروز می‌دهند که می‌توان آنها را توسط حساسیتشان به مهارکننده‌های فارماکولوژیک متفاوت تمایز داد. اثرات هیستامین کوتاه‌مدت هستند زیرا به سرعت توسط سیستم‌های انتقالی اختصاصی آمین از محیط خارج سلولی زدوده می‌شوند. در پی اتصال هیستامین به پذیرنده‌های سلولی وقایع درون‌سلولی نظیر تجزیهٔ فسفاتیدیل اینوزیتول به IP_3 و DAG آغاز می‌شوند و این محصولات در انواع مختلف سلول‌ها تغییرات متفاوتی را ایجاد می‌کنند. اثرات هیستامین بر روی اندوتلیوم شامل انقباض سلول‌های اندوتلیال و در نتیجه افزایش فضای بین سلول‌های اندوتلیال، افزایش تراوایی عروق و نشت پلاسما به بافت‌ها می‌شود. به علاوه هیستامین سبب می‌شود سلول‌های اندوتلیال، مواد شل‌کنندهٔ عضلات صاف رگ‌ها نظیر پروستاسیکلین (PGI_2) و اکسید نیتریک را بسازند. این مواد نیز به نوبهٔ خود باعث اتساع رگ‌ها می‌شوند. هیستامین از طریق این اثرات پاسخ تورم و قرمزی (wheal and flare) ازدیاد حساسیت زودرس را به‌وجود می‌آورد (در ادامه شرح داده می‌شود). آنتاگونیست‌های پذیرندهٔ H1 (که به نام آنتی‌هیستامین‌ها مشهورند) می‌توانند از وقوع پاسخ‌های عروقی در برابر آلرژن‌های درون جلدی جلوگیری کنند. همچنین هیستامین سبب انقباض عضلهٔ صاف روده و برونش نیز می‌شود؛ از اینرو ممکن است هیستامین به افزایش حرکات روده یا اسپاسم برونش که به ترتیب مربوط به آلرژن‌های غذائی و استنشاقی می‌باشند نیز کمک کند. با این وجود، در برخی از بیماری‌های آلرژیک، به ویژه در آسم، آنتی‌هیستامین‌ها در سرکوب واکنش مؤثر نیستند. بعلاوه، انقباض برونشی در آسم، طولانی‌تر از مدت زمان اثر هیستامین می‌باشد که نشان می‌دهد سایر میانجی‌های مشتق از ماست‌سل‌ها در بعضی از اشکال آلرژی اهمیت دارند.

آنزیم‌ها و پروتئوگلیکان‌های گرانولی

سرین پروتئازهای خنثی شامل تریپتاز و کیماز فراوان‌ترین اجزاء پروتئینی گرانول‌های ترشحی



شکل ۶-۲۰. اثرات بیولوژیک میانجی‌های ازدیاد حساسیت زودرس. میانجی‌های ماست‌سل و بازوفیل شامل آمین‌های وازواکتیو و آنزیم‌های از پیش ساخته شدهٔ موجود در گرانول‌ها و نیز سایتوکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی هستند که بعد از فعال‌شدن سلول از نو ساخته می‌شوند. آمین‌های بیوژنیک و میانجی‌های لیپیدی سبب نشت عروقی، انقباض برونش‌ها و افزایش حرکات روده می‌شوند که همگی از اجزای پاسخ زودرس هستند. سایتوکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی هر دو در ایجاد التهاب شرکت می‌کنند که جزئی از واکنش مرحلهٔ دیررس می‌باشد. آنزیم‌ها احتمالاً در آسیب بافتی شرکت می‌کنند. ائوزینوفیل‌های فعال‌شده پروتئین‌های کاتیونی از پیش ساخته شده و آنزیم‌هایی را رها می‌کنند که برای انگل‌ها و سلول‌های میزبان سمی هستند. تعدادی از آنزیم‌های گرانولی ائوزینوفیل‌ها احتمالاً در آسیب بافتی در بیماری‌های آلرژیک مزمن دخالت می‌کنند. LTC4: لکوترین C4؛ PAF: فاکتور فعال‌کننده پلاکت؛ PGD2: پروستاگلندین D2؛ TNF: فاکتور نکروز دهنده تومور.

ماست‌سل‌ها هستند و در آسیب بافتی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نقش دارند. تریپتاز در همهٔ ماست‌سل‌های انسان وجود دارد ولی در سایر انواع سلول‌ها یافت نمی‌شود. بنابراین، حضور تریپتاز در مایعات بیولوژیک انسان به عنوان شاخصی برای فعال‌شدن ماست‌سلها درنظر گرفته می‌شود و سنجش تریپتاز سرمی جهت تشخیص آنافیلاکسی و سایر اختلالات مرتبط با فعال‌شدن ماست‌سل مورد استفاده قرار گرفته است. کیماز در تعدادی از ماست‌سل‌های انسانی وجود دارد و حضور یا عدم حضور آن به عنوان معیاری برای تشخیص زیر رده‌های ماست‌سل‌های انسان که پیشتر به آنها اشاره شد به کار می‌رود. اعمال این آنزیم‌ها در بدن (in vivo) شناخته نشده است ولی اعمال متعددی که در شرایط in vitro مشاهده می‌شوند، نشان دهندهٔ اثرات بیولوژیک مهم آنها می‌باشند. برای نمونه، تریپتاز، کلاژناز را تجزیه و فعال می‌کند و در نتیجه باعث آسیب بافتی می‌گردد، در حالی که کیماز می‌تواند آنژیوتانسین I را به آنژیوتانسین II تبدیل نماید، که منجر به انقباض گذرای عروق، تجزیه غشای پایه اپیدرمی و تحریک ترشح موکوس می‌گردد. سایر آنزیم‌های موجود در گرانول‌های ماست‌سل‌ها، کربوکسی پپتیداز A و کاتپسین G می‌باشند. همچنین گرانول‌های بازوفیل‌ها محتوی آنزیم‌های متعددی هستند که تعدادی از آنها نظیر پروتئازهای خنثی در گرانول‌های ماست‌سل‌ها نیز یافت می‌شوند.

پروتئوگلیکان‌ها شامل هپارین و کندروئیتین سولفات نیز از اجزای اصلی گرانول‌های ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها هستند. این مولکول‌ها دارای یک هستهٔ پلی‌پپتیدی و تعداد زیادی زنجیرهٔ جانبی گلیکوز آمینوگلیکان غیر شاخه‌دار می‌باشند که بار منفی شدیدی به مولکول‌ها می‌دهند. پروتئوگلیکان‌های موجود در گرانول‌ها به عنوان یک کانون ذخیره‌ای برای آمین‌های دارای بار مثبت، پروتئازها و سایر میانجی‌ها عمل می‌کنند و مانع از دسترسی آنها به بقیهٔ سلول می‌شوند. پس از اگزوسیتوز گرانولی، میانجی‌ها با سرعت‌های متفاوتی از پروتئوگلیکان‌ها رها می‌شوند؛ جداشدن آمین‌های وازواکتیو بسیار سریعتر از تریپتاز یا کیماز صورت می‌گیرد. به این ترتیب، پروتئوگلیکان‌ها احتمالاً کینتیک واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس را کنترل می‌کنند.

میانجی‌های لیپیدی

فعال‌شدن ماست‌سل‌ها منجر به از نو ساخته‌شدن سریع میانجی‌های لیپیدی و رهاشدن آنها می‌گردد که اثرات متنوعی بر روی رگ‌های خونی، عضلهٔ صاف برونش‌ها و لکوسیت‌ها دارند. مهمترین میانجی‌های لیپیدی، آنهایی هستند که از اسید آراشیدونیک تولید شده توسط هیدرولیز وابسته به PLA_2 فسفولیپیدهای غشائی مشتق می‌شوند که قبلاً به آنها اشاره شد. اسید آراشیدونیک سپس توسط مسیر سیکلواکسیژناز یا مسیر لیپواکسیژناز متابولیزه می‌شود تا میانجی‌های واکنش‌های آلرژیک را تولید نماید.

مهمترین میانجی مشتق از اسید آراشیدونیک که توسط مسیر سیکلواکسیژناز در ماست‌سل‌ها تولید می‌شود، **پروستاگلاندین D_2** (PGD_2) می‌باشد. PGD_2 آزادشده به پذیرنده‌های سطح سلول‌های عضلهٔ صاف متصل می‌شود و به عنوان گشادکنندهٔ رگ و منقبض‌کنندهٔ برونش عمل می‌کند. همچنین PGD_2 باعث تقویت کموتاکسی نوتروفیل‌ها و تجمع آنها در نواحی التهاب می‌شود. ساخت PGD_2 به وسیلهٔ مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز نظیر آسپیرین و سایر عوامل ضدالتهابی غیر استروئیدی مهار می‌گردد. این داروها ممکن است به صورت متناقض انقباض آسمی برونش را تشدید نمایند چرا که آنها اسید آراشیدونیک را به طرف تولید لوکوترین‌ها منحرف می‌نمایند، که بعداً شرح داده می‌شود.

مهمترین میانجی‌های مشتق از اسید آراشیدونیک که توسط مسیر لیپواکسیژناز تولید می‌شوند، **لکوترین‌ها** به ویژه لکوترین C_4 (LTC_4) و فرآورده‌های حاصل از تجزیهٔ آن یعنی LTD_4 و LTE_4 هستند که همهٔ آنها سیستینیل لکوترین نامیده می‌شوند. LTC_4 عمدتاً توسط ماست‌سل‌های مخاطی و بازوفیل‌ها تولید می‌شود ولی ماست‌سل‌های بافت همبند آن را تولید نمی‌کنند. لکوترین‌های مشتق از ماست‌سل به پذیرنده‌های اختصاصی سطح سلول‌های عضلات صاف که با پذیرنده‌های PGD_2 تفاوت دارند، متصل می‌شوند و باعث انقباض طولانی برونش‌ها می‌گردند. در مجموع لکوترین‌های سیستینیل که زمانی به نام «SRS-A» (slow-reacting substance of anaphylaxis) خوانده می‌شدند و اکنون تصور می‌شود میانجی‌های اصلی انقباض برونش‌ها در آسم باشند. با تزریق این لکوترین‌ها به داخل پوست، واکنش تورم

و قرمزی خاصی ایجاد می‌شود که برای مدت طولانی ادامه پیدا می‌کند.

سومین میانجی لیپیدی که توسط ماست‌سل‌ها، بازوفیل و همچنین انواع بسیاری از دیگر سلول‌ها تولید می‌شود، **فاکتور فعال‌کنندهٔ پلاکت** (platelet-activating factor [PAF]) نام دارد زیرا در ابتدا به عنوان القا کننده تجمع پلاکت‌های خرگوش کشف شد. PAF به عنوان مشتق فسفولیپیدهای غشایی ساخته می‌شود. PAF مستقیماً باعث انقباض برونش‌ها می‌شود، همچنین سبب برگشت سلول‌های اندوتلیال به حالت اولیه و نیز شل‌شدن عضلات صاف رگ‌ها می‌گردد. با وجود این، PAF بسیار هیدروفوب است و به سرعت توسط آنزیم پلاسمایی به نام PAF هیدرولاز تخریب شده و فعالیت‌های بیولوژیک آن محدود می‌شود. افرادی که نقص ارثی در PAF هیدرولاز دارند خطر بالایی جهت ابتلا به آسم با شروع زودرس دارند. میزان PAF و متابولیت‌های آن در آنافیلاکسی افزایش می‌یابد. در مدل‌های جوندگان، مهارکننده‌های فارماکولوژیک پذیرنده‌های PAF برخی از عوارض ازدیاد حساسیت زودرس را در ریه بهبود می‌بخشند ولی در کارآزمایی‌های بالینی، آنتاگونیست PAF دارای اثرات مفید اثبات شده‌ای نمی‌باشد. امکان دارد PAF در واکنش‌های مرحلهٔ دیررس یعنی جایی که لکوسیت‌های التهابی را می‌تواند فعال کند، اهمیت داشته باشد.

سایتوکاین‌ها

ماست‌سل‌ها انواع مختلفی از سایتوکاین‌ها را تولید می‌کنند که در ایجاد التهاب آلرژیک (واکنش مرحله دیررس) مشارکت می‌نمایند. این سایتوکاین‌ها شامل TNF، IL-1، IL-4، IL-5، IL-6، IL-9، IL-13، CCL3، CCL4 و فاکتورهای محرک کلنی مختلف نظیر IL-3 و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت ـ مونوسیت (GM-CSF) می‌باشند. همان طور که قبلاً شرح داده شد، فعال‌شدن ماست‌سل‌ها باعث تحریک نسخه‌برداری و ساخته شدن این سایتوکاین‌ها می‌گردد. سلول‌های Th2 فراخوانده شده به محل واکنش‌های آلرژیک نیز برخی از این سایتوکاین‌ها را تولید می‌نمایند. سایتوکاین‌هایی که از ماست‌سل‌های فعال شده، سلول‌های Th2 و احتمالاً ILCs آزاد می‌شوند، مسئول اصلی التهاب مرتبط با واکنش مرحلهٔ دیررس (late-phase reaction) می‌باشند. TNF سبب تحریک بروز مولکول‌های چسبان بر سطح سلول‌های اندوتلیال و همراه با کموکاین‌ها باعث ارتشاح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به محل واکنش می‌گردد (فصل ۳ را ببینید). سایتوکاین‌های ماست‌سل‌ها، علاوه بر التهاب آلرژیک، در ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی نسبت به عفونت‌ها نیز شرکت دارند. برای نمونه، همان طوری که در قسمت‌های بعدی شرح خواهیم داد، مدل‌های موشی نشان می‌دهند که ماست‌سل‌ها برای دفاع مؤثر علیه تعدادی از عفونت‌های باکتریایی مورد نیاز هستند و این عمل اجرایی تا حدود زیادی توسط TNF میانجیگری می‌شود.

خصوصیات ائوزینوفیل‌ها

ائوزینوفیل‌ها گرانولوسیت‌هایی با منشاء مغز استخوان هستند که در ارتشاح التهابی واکنش‌های مرحلهٔ دیررس به فراوانی یافت می‌شوند و در بسیاری از روندهای پاتولوژیک مربوط به بیماری‌های آلرژیک مشارکت می‌کنند. GM-CSF، IL-3 و IL-5، تمایز ائوزینوفیل‌ها را در مغز استخوان از پیش‌سازهای میلوئیدی تقویت می‌کنند و این سلول‌ها بعد از بلوغ در خون گردش می‌کنند. به طور طبیعی، ائوزینوفیل‌ها در بافت‌های محیطی به ویژه در پوشش مخاطی دستگاه‌های تنفسی، گوارشی و ادراری ـ تناسلی یافت می‌شوند. گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها حاوی پروتئین‌های بازی هستند که به رنگ‌های اسیدی مانند ائوزین متصل می‌شوند (جدول ۲-۲۰ و شکل ۲C-۲۰ را نگاه کنید). ائوزینوفیل‌ها میزان بسیار کمی از FcεRI را بارز می‌کنند و این پذیرنده فاقد زنجیره پیام‌رسان می‌باشد، بنابراین عملکرد آن در این سلول‌ها نامشخص است.

سایتوکاین‌های تولیدشده به وسیلهٔ سلول‌های Th2 و ILC2، فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها و فراخوانی آنها را به محل‌های واکنش مرحلهٔ دیررس تقویت می‌کنند. هر دو نوع سلول‌های Th2 و ILC2 از منابع IL-5 می‌باشند. IL-5 تولید ائوزینوفیل‌ها از مغز استخوان را تحریک کرده و یک فعال‌کننده قوی ائوزینوفیل بالغ است که توانایی این سلول‌ها را برای رهایی محتویات گرانولی تقویت می‌کند. در غیاب این سایتوکاین (به طور مثال در موش با حذف ژن IL-5) نقص در تعداد و عملکرد ائوزینوفیل وجود دارد. افراد مبتلا به آسم که با آنتی‌بادی‌های ضد IL-5 و یا پذیرنده IL-5 درمان شده‌اند نیز

کاهش تعداد ائوزینوفیل‌ها و بهبود علائم را نشان داده‌اند. ائوزینوفیل‌ها با میانجی ترکیبی از واکنش‌های متقابل مولکول‌های چسبان و کموکاین‌ها به محل واکنش مرحله دیررس و عفونت کرمی فراخوانده می‌شوند. ائوزینوفیل‌ها به سلول‌های اندوتلیال بارزکننده E-selectin و VCAM-1، که لیگاند اینتگرین VLA-4 می‌باشد، متصل می‌شوند. IL-4 تولید شده توسط سلول‌های Th2 ممکن است بروز مولکول‌های چسبان را برای ائوزینوفیل‌ها افزایش دهد. فراخوانی ائوزینوفیل و ارتشاح آن به بافت‌ها، به کموکاین ائوتاکسین (CCL11) بستگی دارد که در محل واکنش‌های آلرژیک توسط سلول‌های اپی‌تلیال تولید شده و به پذیرندهٔ کموکاینی CCR3 که بر روی ائوزینوفیل‌ها بارز می‌شود، متصل می‌گردد. علاوه بر آن، فرآورده کمپلمانی C5a و میانجی‌های لیپیدی PAF و LTB_4 که توسط ماست‌سل‌ها تولید می‌شوند، به عنوان عوامل جاذب شیمیایی ائوزینوفیل‌ها عمل می‌کنند.

ائوزینوفیل‌ها پس از فعال‌شدن، پروتئین‌های گرانولی خود را رها می‌کنند که برای میکروب‌ها سمی هستند و باعث آسیب به بافت‌های طبیعی می‌شوند. محتویات گرانولی ائوزینوفیل‌ها شامل هیدرولازهای لیزوزومی موجود در سایر گرانولوسیت‌ها و نیز پروتئین‌های اختصاصی ائوزینوفیل‌ها یعنی پروتئین بازی اصلی و پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل می‌باشند که به ویژه برای ارگانیسم‌های کرمی سمی هستند. این دو پلی‌پپتید کاتیونی فعالیت آنزیمی شناخته شده‌ای ندارند ولی به پوشش کرم‌ها و دیواره سلولی باکتری‌ها و همچنین سلول‌های بافت‌های نرمال آسیب وارد می‌کنند. علاوه بر این، گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها حاوی پراکسیداز ائوزینوفیلی می‌باشند که با میلوپراکسیداز موجود در نوتروفیل‌ها تفاوت دارد و تولید اسید هیپوکلریک یا هیپوبرومیک را کاتالیز می‌کند. این فرآورده‌ها نیز برای کرم‌ها، تک‌یاخته‌ها و سلول‌های میزبان سمی هستند.

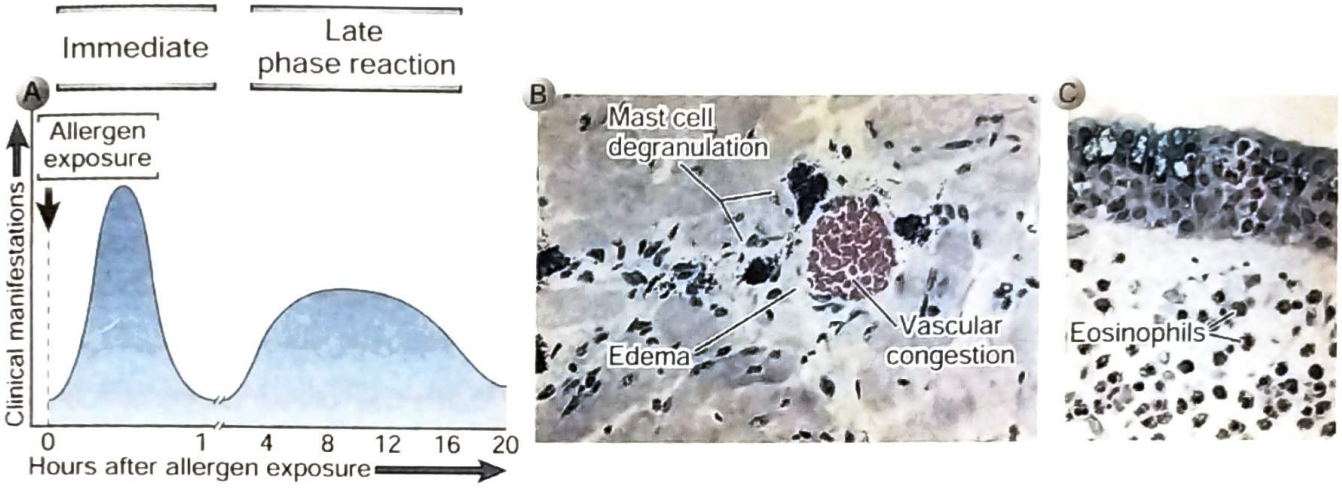
ائوزینوفیل‌های فعال‌شده، همانند ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها، میانجی‌های لیپیدی شامل PAF، پروستاگلاندین‌ها و سیستینیل لوکوترین‌ها را تولید و آزاد می‌نمایند. این میانجی‌های لیپیدی حاصل از ائوزینوفیل‌ها احتمالاً در فرآیندهای پاتولوژیک بیماریهای آلرژیک مشارکت دارند. ائوزینوفیل‌ها انواعی از سایتوکاین‌ها را تولید می‌کنند. از جمله IL-4 و TGF-β که به ترتیب پاسخ‌های التهابی و فیبروز را پیش می‌برند. در مقایسه با سایر سلول‌ها، ائوزینوفیل‌ها مقادیر زیادی از پروتئین گالکتین ۱۰ (galectin-10) را تولید می‌کنند. هنگامی که این پروتئین از ائوزینوفیل‌های فعال و در حال مرگ آزاد می‌شود متراکم شده و کریستال‌هایی به نام شارکوت- لیدن تشکیل می‌دهد. این کریستال‌ها اغلب در محل‌های التهاب مزمن تیپ ۲ از جمله برونش افراد مبتلا به آسم آلرژیک یافت می‌شوند. شواهد تجربی نشان می‌دهد که کریستال‌های شارکوت- لیدن دارای چندین فعالیت پیش‌التهابی از جمله فعال‌سازی اینفلامازوم و فعال‌کردن DCها برای القای تمایز سلول Th2 می‌باشند. این اثرات در حیوانات تجربی به وسیله درمان با آنتی‌بادی‌هایی که اختصاصاً تشکیل کریستال توسط گالکتین ۱۰ را متوقف می‌کنند، کاهش می‌یابد.

واکنش‌های وابسته به IgE و ماست‌سل

سلول‌ها و میانجی‌هایی که به آن‌ها اشاره شد، مسئول تغییرات عروقی سریع و پاسخ‌های التهابی بعد از آن می‌باشند که در واکنش‌های آلرژیک رخ می‌دهد (شکل ۷-۲۰). در ادامه این واکنش‌های زودرس و دیررس را شرح می‌دهیم.

واکنش زودرس

تغییرات عروقی اولیه که در جریان واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس اتفاق می‌افتند به صورت «واکنش تورم و قرمزی» (wheal and flare reaction) در برابر تزریق داخل درمی یک آلرژن بروز می‌کنند (شکل ۸-۲۰). اگر فردی که قبلاً با یک آلرژن مواجه شده و آنتی‌بادی IgE تولید کرده است از طریق تزریق داخل درمی با همان آنتی‌ژن مواجه شود، محل تزریق به دلیل اتساع موضعی رگ‌های خونی مملو از گلبول‌های قرمز، سرخ می‌شود. سپس بر اثر نشت پلاسما از وریدچه‌ها، موضع به سرعت متورم می‌گردد. این برآمدگی نرم، **تورم** (wheal) نامیده می‌شود که می‌تواند ناحیه‌ای از پوست به قطر چندین سانتی‌متر را دربر گیرد. در مرحلهٔ بعد، رگ‌های خونی حاشیهٔ ناحیهٔ متورم اتساع یافته و از گلبول‌های قرمز پر می‌شوند و به این ترتیب یک نوار سرخ مشخص به نام **قرمزی** (flare) را به وجود می‌آورند. تمامی این واکنش تورم و قرمزی ظرف



شکل ۷-۲۰. واکنش‌های زودرس و فاز دیررس آلرژی. **A.** کینتیک‌ها. واکنش زودرس عروق و عضلات صاف به آلرژن در ظرف چند دقیقه پس از چالش (برخورد با آلرژن در فردی که قبلاً حساس شده است) رخ می‌هد و واکنش فاز دیررس ۲ تا ۲۴ ساعت بعد روی می‌دهد. **C,B.** مورفولوژی. واکنش زودرس (B) با اتساع عروق، پرخونی و ادم مشخص می‌شود و واکنش فاز دیررس (C) با ارتشاح التهابی غنی از ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های T مشخص می‌گردد.

مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه پس از تجویز آنتی‌ژن ظاهر می‌شود و معمولاً در کمتر از یک ساعت فروکش می‌کند.

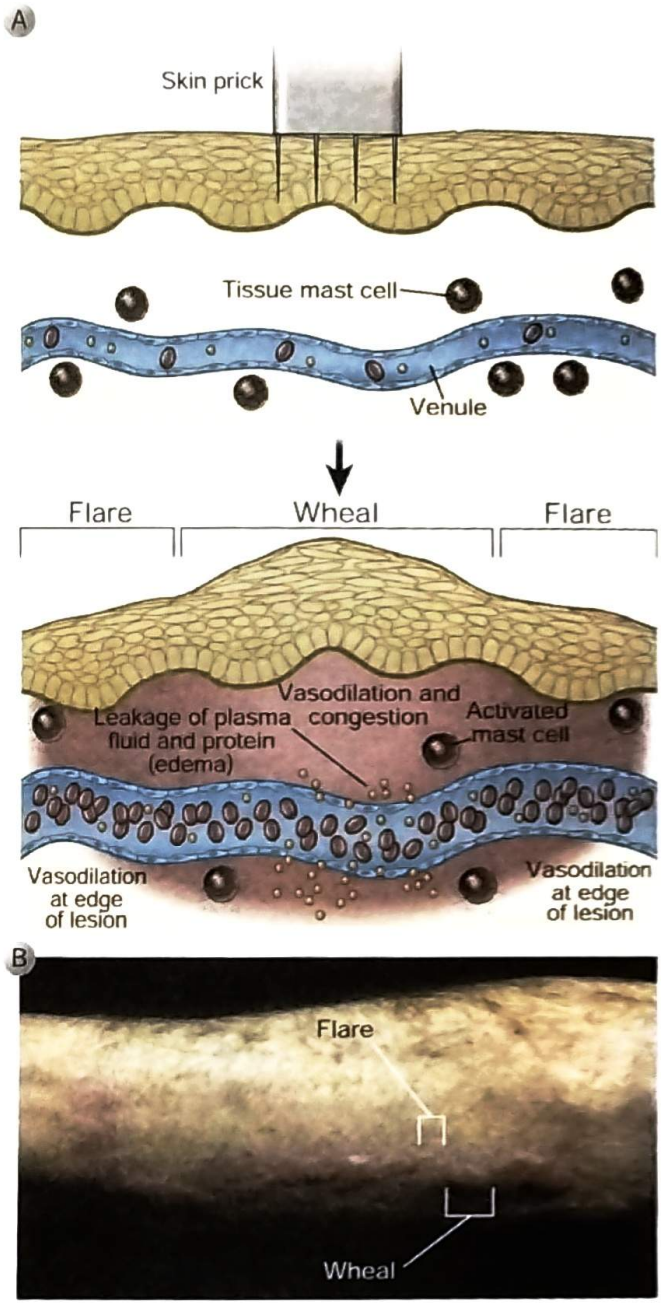
واکنش تورم و قرمزی وابسته به IgE و ماست‌سل‌ها می‌باشد. مشاهدات هیستولوژیک نشان می‌دهند که ماست‌سل‌ها در ناحیهٔ تورم و قرمزی گرانول‌های سیتوپلاسمی خود را تخلیه می‌کنند (یعنی نشانه‌هایی از آزادسازی میانجی‌های از پیش ساخته شده دارند). ارتباط تصادفی IgE و ماست‌سل‌ها با ازدیاد حساسیت زودرس اولین بار از آزمایش‌های انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های IgE از یک فرد آلرژیک به یک گیرندهٔ سالم استنتاج شد. برای نمونه می‌توان واکنش‌های ازدیاد حساسیت علیه یک آلرژن را از طریق تزریق اولیه IgE از یک فرد آلرژیک به پوست افراد غیر پاسخگو ایجاد کرد. این گونه آزمایش‌های انتقال انتخابی (adoptive transfer) نخستین بار با سرم به دست آمده از افراد ایمن شده انجام گردیدند و فاکتور سرمی مسئول واکنش را رآژین (reagin) نامیدند. به همین دلیل، هنوز هم گاهی مولکول‌های IgE را آنتی‌بادی‌های رآژینیک می‌نامند. آزمایشات بعدی نشان دادند که پاسخ قرمزی و تورم می‌تواند از طریق تزریق آنتی‌بادی‌های ضد IgE مجدداً ایجاد شوند؛ که این آنتی‌بادی‌ها موجب اتصال متقاطع FcεRI سطح ماست‌سل که IgE به آن متصل است می‌شود. واکنش پوستی که آنتی‌ژن به دنبال انتقال انتخابی IgE آغاز می‌کند، آنافیلاکسی پوستی غیرفعال (passive cutaneous anaphylaxis) نامیده می‌شود.

واکنش تورم و قرمزی در اثر حساس‌شدن ماست‌سل‌های پوست در اثر اتصال IgE به FcεRI، اتصال متقاطع IgE در اثر آنتی‌ژن و فعال‌شدن ماست‌سل‌ها همراه با آزادسازی میانجی‌ها به ویژه هیستامین ایجاد می‌شود. هیستامین به پذیرنده‌های هیستامین بر روی سلول‌های آندوتلیال وریدچه‌ها متصل می‌شود و سلول‌های آندوتلیال PGI_2 و نیتریک اکساید تولید و رها می‌نمایند و این میانجی‌ها موجب گشادشدن و نشت عروقی می‌شوند که قبلاً شرح داده شد. به نظر می‌رسد که ماست‌سل‌های پوست تنها مقدار مختصری میانجی‌هایی با اثر بلندمدت نظیر لوکوترین‌ها تولید می‌نمایند و به این جهت پاسخ تورم و قرمزی به سرعت فروکش می‌نماید. متخصصین آلرژی برای آزمون آلرژی به آنتی‌ژن‌های مختلف در بیماران، از نمونه‌های آنتی‌ژنی بر روی پوست (patches test) یا تجویز از طریق خراش پوستی با سوزن‌های کوچک (prick test) استفاده می‌کنند تا توانایی این آنتی‌ژن‌ها در برانگیختن واکنش‌های تورم و قرمزی را ارزیابی نمایند.

واکنش فاز دیررس

۲ تا ۴ ساعت پس از واکنش تورم و قرمزی زودرس، واکنش مرحلهٔ دیررس به وقوع می‌پیوندد که از تجمع لکوسیت‌های التهابی از جمله نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و سلول‌های T یاریگر تشکیل شده است (شکل ۷-۲۰). التهاب تا حدود ۲۴ ساعت بعد به اوج خود می‌رسد و سپس به تدریج فروکش می‌کند. واکنش مرحلهٔ دیررس را مانند واکنش تورم و قرمزی می‌توان به وسیلهٔ انتقال انتخابی IgE ایجاد کرد و نیز می‌توان به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های ضد IgE یا عوامل فعال‌کنندهٔ ماست‌سل‌ها، واکنش مشابهی را به وجود آورد. ماست‌سل‌ها سایتوکاین‌هایی نظیر فاکتور نکروزدهندهٔ تومور (TNF) را تولید می‌کنند که بروز مولکول‌های چسبان لکوسیتی مانند E-selectin و مولکول چسبان بین‌سلولی نوع ۱ ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) را بر سطح اندوتلیوم افزایش می‌دهد و کموکاین‌ها که باعث فراخوانی لکوسیت‌های خون می‌شوند (فصل ۳). بنابراین، فعال‌شدن ماست‌سل‌ها می‌تواند هجوم لکوسیت‌ها به درون بافت‌ها را افزایش دهد. ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های T یاریگر مشخصاً لکوسیت‌هایی هستند که در واکنش‌های فاز دیررس دیده می‌شوند. اگرچه سلول‌های Th2 جمعیت غالب سلول‌های T را در واکنش‌های دیررس بدون عارضه تشکیل می‌دهند، ارتشاح سلولی که در درماتیت آتوپیک مزمن و آسم یافت می‌شوند شامل سلول‌های Th1 و Th17 و همچنین سلول‌های T که هر دو سایتوکاین IFNγ و IL-17 را تولید می‌کنند، می‌باشد. نوتروفیل‌ها نیز اغلب در این واکنش‌ها حضور دارند. ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های Th2 هر دو CCR4 و CCR3 را بیان می‌کنند و کموکاین‌هایی که به این پذیرنده‌ها متصل می‌شوند توسط تعداد وسیعی از انواع سلول‌ها در جایگاه‌های واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مثل سلول‌های اپی‌تلیال تولید می‌شوند.

واکنش فاز دیررس ممکن است بدون وقوع واکنش ازدیاد حساسیت زودرس مشخصی رخ دهد. آسم برونشی بیماری است که در آن دوره‌های التهاب مکرر همراه با تجمع ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های Th2، بدون وجود تغییرات عروقی (که مشخصه پاسخ فوری است) دیده می‌شود. در چنین اختلالاتی، ممکن است ماست‌سل‌ها به میزان اندکی



شکل ۸-۲۰. واکنش تورم و قرمزی در پوست و تست‌های پوستی آلرژی. A. جهت انجام تست‌های بالینی آلرژی، آنتی‌ژن‌های متفاوتی به وسیلهٔ سوزن‌های کوتاهی به درون پوست تزریق می‌شود. بیماران دارای آلرژی به یک آنتی‌ژن، IgE از قبل تولید شده اختصاصی به آنتی‌ژن را بر سطح ماست‌سل‌های پوست خواهند داشت و ماست‌سل‌ها فعال خواهند شد. در پاسخ به آزادشدن میانجی‌های ماست‌سل‌ها از طریق تحریک آنتی‌ژنی، رگ‌های خونی موضعی ابتدا متسع شده و سپس نسبت به مایع و مولکول‌های بزرگ نفوذپذیر می‌شوند و ایجاد سرخی و تورم موضعی (wheal) می‌نمایند. اتساع بعدی رگ‌ها در حاشیهٔ ناحیه متورم شده نوار قرمزی ایجاد می‌کند (flare). **B.** عکسی از یک تست پوستی مثبت که واکنش تورم و قرمزی را در پاسخ به تزریق یک آلرژن در پوست نشان می‌دهد.

فعال شوند و سایتوکاین‌هایی که واکنش‌های فاز دیررس را القاء می‌کنند عمدتاً توسط سلول‌های T تولید می‌شوند.

استعداد ژنتیکی به بیماری‌های آلرژیک

تمایل به ایجاد آلرژی تحت تأثیر توارث ژن‌های متعددی قرار دارد. بیماری آتوپی اغلب چندین عضو از یک خانواده را تحت تأثیر قرار می‌دهد و اگرچه الگوی توارث کامل این اختلال چندژنی است، لیکن مطالعات نشان داده‌اند که طریقهٔ انتقال آتوپی، اتوزومال است. در یک خانواده، عضو هدف بیماری آتوپی متفاوت است. از این رو، رینیت آلرژیک (تب یونجه یا hay fever)، آسم و درماتیت آتوپیک (اگزما) به درجات متغیر در افراد مختلف یک خانواده و در زمان‌های مختلف بروز می‌کنند اما در تمامی این افراد میزان IgE پلاسما بیش از حد متوسط می‌باشد.

روش‌های گوناگونی جهت شناسایی ژن‌هایی که خطر ابتلا به بیماری‌های آلرژیک را دربر دارند ارائه شده است که شامل کلونینگ مکانی (positional cloning)، مطالعات ژن‌های کاندید (candidate gene studies) و همبستگی گسترده ژنومی (genome-wide association) می‌باشند. با بکار بردن این روش‌ها بسیاری از واریانت‌های ژن‌های مختلف که مرتبط با استعداد بیشتری برای ابتلا به آسم و دیگر بیماری‌های آتوپیک می‌باشند شناخته شده است (جدول ۳-۲۰). براساس عملکردهای شناخته شده پروتئین‌های کد شده توسط بسیاری از این ژن‌ها، یک سری فرضیات منطقی در مورد اینکه چگونه بروز یا عملکرد تغییر یافته این پروتئین‌ها ممکن است در ایجاد یا شدت بیماری‌های آلرژیک تأثیر بگذارد، شکل می‌گیرد. با این وجود، ما هنوز در مورد اینکه آیا پلی‌مورفیسم ژنتیکی مرتبط با افزایش ریسک برای ابتلا به آلرژی، واقعاً بروز یا عملکرد پروتئین‌های کد شده را تغییر می‌دهد یا نه، اطلاعات کمی در دسترس داریم و در بسیاری از موارد مشخص نیست که چگونه عملکرد بسیاری از پروتئین‌های کد شده در ایجاد آلرژی اثر می‌گذارد.

یکی از اولین یافته‌های قابل توجه از مطالعات ژنتیکی آلرژی، شناسایی یک لوکوس مستعدکننده به آتوپی می‌باشد که بر روی کروموزوم 5q، نزدیک به محل مجموعهٔ ژن‌های کدکنندهٔ سایتوکاین‌های IL-4، IL-5، IL-9 و IL-13 قرار دارد. این ناحیه مورد توجه فراوان می‌باشد زیرا ارتباطی بین ژن‌های متعددموجود در این ناحیه و مکانیزم‌های تنظیم IgE و رشد و تمایز ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها وجود دارد. در بین ژن‌های این مجموعه، به نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم‌های ژن IL-33 قویترین ارتباط را با آسم دارد. در مطالعات همبستگی گسترده ژنومی (genom-wide association studies) ژن‌های مستعدکننده به آسم، لوکوسی که حاوی ژن کدکننده IL-33 و یک جزء از پذیرنده IL-33 و فاکتور نسخه‌برداری RORα می‌باشد، شناسایی شده است. همان‌طور که قبلاً شرح داده شد، IL-33، سایتوکاینی است که از سلول‌های اپی‌تلیال آسیب دیده آزاد می‌شود و القاءکننده التهاب نوع ۲ می‌باشد که در این نوع التهاب سلول‌های Th2 و ILCهای نوع ۲، IL-5 و IL-13 آزاد می‌کنند. RORα جهت تمایز ILC2 مورد نیاز می‌باشد.

موتاسیون‌هایی که منجر به عدم بروز یا عملکرد پروتئین فیلاگرین (filaggrin) می‌شوند، خطر عمدهٔ ابتلا به درماتیت آتوپیک را در اوایل کودکی و به دنبال آن بیماری‌های آلرژیک از جمله آسم را به همراه خواهد داشت. همان‌طور که قبلاً توصیف شد، فیلاگرین برای عملکرد سد پوست و حفظ آب مورد نیاز می‌باشد و فقدان این پروتئین موجب افزایش آسیب به کراتینوسیت و آزادشدن سایتوکاین و همچنین ورود آلرژن به درم می‌شود. بنابراین موتاسیون‌های فیلاگرین ممکن است با افزایش دسترسی آلرژن‌ها به سیستم ایمنی، خطر ابتلا به بیماری آلرژیک را افزایش دهند.

برخی از ژن‌هایی که محصولات آنها پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عفونت‌ها را تنظیم می‌کنند، با آلرژی و آسم ارتباط دارند. اینها عبارتند از CD14، جزئی از پذیرنده لیپوپلی‌ساکارید، و TLR2 و TLR4. این احتمال وجود دارد که پلی‌مورفیسم‌ها یا موتاسیون در ژن‌هایی که منجر به افزایش یا کاهش پاسخ‌های ایمنی ذاتی به ارگانیسم‌های عفونی شایع می‌شوند، در خطر ایجاد آتوپی تأثیر داشته باشند. دیگر مطالعات همبستگی گسترده ژنومی وجود ارتباط معنی‌داری بین واریانت‌های شایع انواع بیشماری از ژن‌ها با آسم و دیگر بیماری‌های آتوپیک را مشخص کرده است، هر چند عملکرد محصولات این ژن‌ها ناشناخته است، یا ارتباط بین عملکردهای شناسایی شده آنها با ایجاد بیماری آتوپیک نامشخص است.

جدول ۳-۲۰. مثال‌هایی از ژن‌های مرتبط با آتوپی و آسم

ژن‌های کاندید یا پروتئین کدشده	محل کروموزومی	ارتباط با بیماری	نقش فراورده‌های ژنی در بیماری
ژن‌هایی در مجموعه ژنی سایتوکاین (IL-4، IL-5، IL-13)، CD14، پذیرنده β_2 آدرنرژیک	5q	آسم	IL-4 و IL-13 سوئیچینگ به IgE را باعث می‌شود، IL-5 سبب افزایش و فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها می‌شود؛ CD14 جزئی از پذیرندهٔ LPS است که از طریق تعامل با TLR4 ممکن است تعادل بین پاسخ‌های Th1 و Th2 به آنتی‌ژن‌ها را تحت تأثیر قرار دهد؛ پذیرندهٔ β_2 آدرنرژیک انقباض عضله صاف برونشی را تنظیم می‌کند
MHC کلاس II	6p	آسم	ممکن است بعضی آلل‌ها پاسخ‌های سلول T به آلرژن‌ها را تنظیم کنند
زنجیرهٔ FcεRIβ	11q	آسم	باعث فعال‌شدن ماست‌سل‌ها می‌شود
فاکتور سلول بنیادی، IFN-γ، STAT6	12q	آسم	فاکتور سلول بنیادی، رشد و تمایز ماست‌سل را تنظیم می‌کند؛ IFN-γ با اعمال IL-4 مقابله می‌کند؛ STAT6 میانجی انتقال سیگنال IL-4 می‌باشد
زنجیرهٔ α پذیرندهٔ IL-4	16	آسم	زیرواحد پذیرنده‌های IL-4 و IL-13
ADAM33	20p	آسم	متالوپروتئینازی که در بازسازی مجاری هوایی نقش دارد
فیلاگرین (Filaggrin)	1q	درماتیت آتوپیک	جزئی از کراتینوسیت‌های کاملاً تمایز یافته که برای عملکرد سد اپی‌تلیال مهم است.
IL-33 پذیرنده IL-33	2q	آسم	IL-33 موجب القای سایتوکاین‌های نوع ۲ در سلول‌های T، ماست‌سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی می‌شود.
ORMDL3	17q	آسم	پاسخ استرس در اندوپلاسمیک رتیکولوم (ER)
فسفودی‌استراز 4D	5q	آسم	cAMP را تجزیه می‌نماید و انقباض‌پذیری عضلات صاف مجاری هوایی را تنظیم می‌نماید
TSLP	5q	آسم	باعث فعال‌شدن سلول‌های دندریتیک پوستی می‌شود

ADAM33, Disintegrin and metalloprotease domain 33; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; ER, endoplasmic reticulum; FcεRI, Fcε receptor type I; IFN-γ, interferon-γ; Ig, Immunoglobulin; IL, interleukin; ILCs, Innate lymphoid cells; LPS, lipopolysaccharide; MHC, Major histocompatiblity complex; ORMDL3, Orosomucoid like 3; PHF11, Plant homeodomain finger protein 11; Stat6, signal transducers and activators of transcription-6; TLR, Toll-like receptors; TSLP, Thymic stromal lymphopoietin.

عوامل محیطی در آلرژی

کاملاً بدیهی می‌باشد که اثرات محیطی به عنوان عامل مهمی در ایجاد آلرژی محسوب می‌شود و با فاکتورهای خطر ژنتیکی همراهی می‌کند. اثرات محیطی شامل برخورد با آلرژن‌ها، ارگانیسم‌های عفونی و احتمالاً فاکتورهای دیگری که بر عملکرد سد مخاطی تأثیر می‌گذارند مانند آلودگی هوا می‌باشند. علاوه بر این زمانی از دوره زندگی که تماس با این عوامل محیطی صورت می‌گیرد، به ویژه تماس در اوایل زندگی، دارای اهمیت می‌باشد.

برخورد با میکروب‌ها در اوایل دوران کودکی ممکن است خطر ایجاد آلرژی را کاهش دهد. یک احتمال برای شیوع بالای آسم و دیگر بیماری‌های آتوپیک در کشورهای صنعتی این می‌باشد که میزان عفونت‌ها و یا مواجهه با محصولات میکروبی در این کشورها معمولاً کمتر

است. یافته‌های اپیدمیولوژیک مختلفی نشان داده‌اند که برخورد با میکروب‌های محیطی در اوایل دوران کودکی، مانند آنهایی که در مزارع وجود دارند ولی در شهرها یافت نمی‌شوند، همراه با کاهش شیوع بیماری‌های آلرژیک می‌باشند. براساس این یافته‌ها فرضیه بهداشت **(hygiene hypothesis)** پیشنهاد شد که بیانگر این مطلب می‌باشد که تماس زودرس و حتی تماس perinatal (نوزادی)، با میکروب‌های کومنسال و محیطی و عفونت‌ها منجر به بلوغ تنظیم شده سیستم ایمنی و شاید تکامل زودهنگام سلول‌های T تنظیمی گردد. در نتیجه این افراد در مرحله دیرتر زندگی خود، به احتمال کمتری دچار افزایش پاسخ‌های Th2 نسبت به آنتی‌ژن‌های غیرعفونی محیطی خواهند شد و هم چنین به احتمال کمتری دچار بیماری‌های آلرژیک می‌گردند.

عفونت‌های ویروسی و باکتریایی دستگاه تنفسی به عنوان فاکتور مستعدکننده، در ایجاد آسم و تشدید آسمی که از قبل وجود داشته، نقش دارند. تخمین زده می‌شود که عفونت‌های ویروسی دستگاه تنفس، زمینهٔ بیش از ۸۰ درصد از حمله‌های آسمی در کودکان می‌باشد. شاید به نظر می‌رسد که این امر در تناقض با فرضیه بهداشت باشد اما این آسم مرتبط با عفونت‌ها، در اثر پاتوژن‌های انسانی که باعث آسیب مخاط ریه می‌شوند به‌وجود می‌آید. در حالی که اطلاعات حمایت کننده فرضیه بهداشت، در معرض قرارگرفتن با تعداد زیادی از باکتری‌های محیطی که لزوماً به آسیب بافتی مرتبط نیستند را مورد توجه قرار داده‌اند. برخی از مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهند که نقص کلونیزه شدن میکروب‌های کومنسال خاصی در مجاری تنفسی یاگوارشی در اوایل زندگی خطر ابتلا به عفونت‌های ویروسی تنفسی را افزایش می‌دهد که این امر القاکنندهٔ آسم می‌باشد.

بیماری‌های آلرژیک در انسان: پاتوژنز و درمان

تظاهرات بیماری‌های آلرژیک بستگی به بافت‌هایی دارد که مدیاتورهای ماست‌سل و سایتوکاین‌های نوع ۲ اثرات خود را در آن اعمال می‌کنند و نیز به مزمن‌بودن فرآیند التهابی حاصله ارتباط دارد. افراد آتوپیک ممکن است یک یا چند نوع آلرژی داشته باشند که شایعترین اشکال آن عبارتند از: رینیت آلرژیک، آسم برونشی، درماتیت اتوپیک و آلرژی‌های غذائی. اغلب، یک فرد به بیش از یک اختلال آتوپیک دچار می‌شود. تظاهرات بالینی درماتیت آتوپیک در نوزادان که بعدها در سنین کودکی با بروز رینیت آلرژیک و آسم ادامه پیدا می‌کند، تحت عنوان پیشروی آتوپیک (atopic march) شناخته می‌شود و به این سه بیماری که بعداً شرح داده می‌شوند، در مجموع سه‌گانه آتوپیک (atopic triad) گفته می‌شود. ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک واکنش‌های آلرژیک به چندین دلیل برحسب محل آناتومیک آنها تغییر می‌کنند. محل برخورد با آلرژن می‌تواند تعیین‌کنندهٔ اندام‌ها یا بافت‌های درگیر باشد که ماست‌سل‌ها و سلول‌های Th2 در آن فعال شده‌اند. برای نمونه، آنتی‌ژن‌های استنشاقی باعث رینیت یا آسم می‌شوند؛ آنتی‌ژن‌های خوراکی اغلب استفراغ و اسهال ایجاد می‌کنند. اگرچه معمولاً واکنش‌های موضعی در محل ورود آلرژن رخ می‌دهند اما بسیاری از آلرژن‌هایی که به طور استنشاقی و یا خوراکی وارد شده‌اند، می‌توانند به طور گسترده‌ای منتشر شوند و بدون وابستگی به محل ورود آلرژن، موجب بروز علائمی در سرتاسر بدن گردند. آنتی‌ژن‌های تزریقی از جمله داروها، می‌توانند سریعاً سبب بروز اثرات سیستمیک شوند. تراکم ماست‌سل‌ها در اندام‌های هدف مختلف، شدت پاسخ‌ها را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. ماست‌سل‌ها به فراوانی در پوست و مخاط دستگاه‌های تنفسی و گوارشی یافت می‌شوند و به همین دلیل این بافت‌ها بیشترین آسیب را در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس متحمل می‌شوند. فنوتیپ ماست‌سل‌های موضعی، خصوصیات واکنش ازدیاد حساسیت زودرس را تحت تأثیر قرار می‌دهند. برای نمونه، ماست‌سل‌های بافت همبند با دارا بودن هیستامین فراوان مسئول واکنش‌های تورم و قرمزی در پوست هستند.

در بخش بعدی، ویژگی‌های اصلی تظاهرات بیماری‌های آلرژیک را در بافت‌های مختلف شرح خواهیم داد.

آنافیلاکسی سیستمیک

آنافیلاکسی یک واکنش سیستمیک ازدیاد حساسیت زودرس است که ویژگی‌های آن، ادم در بسیاری از بافت‌ها وکاهش فشارخون به علت گشادشدن و نشت

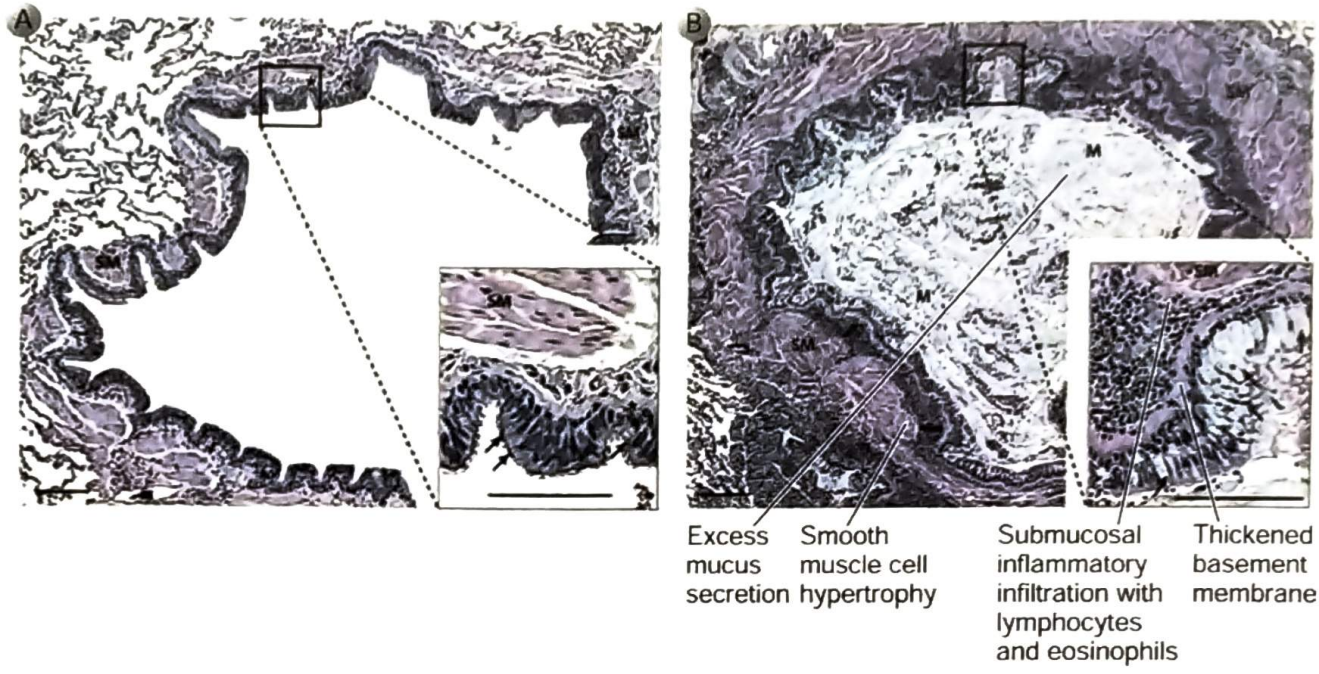
عروقی می‌باشد. این اثرات معمولاً ناشی از حضور سیستمیک آنتی‌ژن می‌باشد که از راه تزریق، نیش حشرات یا جذب از سطوح اپی تلیالی نظیر مخاط روده وارد بدن شده است. آلرژن‌هایی که اغلب باعث آنافیلاکسی می‌شوند شامل آنتی‌بیوتیک‌های خانواده پنی‌سیلین، پروتئین‌هایی در بادام زمینی، tree nuts، ماهی، صدف، شیر، تخم‌مرغ‌ها و نیش زنبور می‌باشند اما بسیاری از داروها، غذاها و عوامل آسیب‌رسان محیطی دیگر نیز دارای این اثر می‌باشند. آلرژن با فعال‌نمودن ماست‌سل‌ها در بسیاری از بافت‌ها موجب آزادشدن میانجی‌هایی می‌شوند که به بسترهای عروقی در سراسر بدن دسترسی می‌یابند. کاهش تون (tone) رگ‌ها و نشت پلاسما که تحت تأثیر میانجی‌های ماست‌سل صورت می‌پذیرد، به افت چشمگیر فشار خون یا شوک منجر می‌گردد که شوک آنافیلاکتیک نامیده شده و اغلب کشنده می‌باشد. میانجی‌های ماست‌سل، به وسیلهٔ ادم حنجره، انقباض برونش و تولید بیش از حد موکوس برونشی، باعث اختلال تنفس می‌شوند. اغلب، اسهال ناشی از افزایش حرکات روده‌ای و ترشحات موکوسی در روده و همچنین ضایعات خارش‌دار (کهیر) در پوست به وجود می‌آید. معمولاً آنافیلاکسی در حد ثانیه تا یک ساعت بعد از برخورد با یک آلرژن اتفاق می‌افتد حدود ۲۰٪ از بیماران تا ۱۲ ساعت بعد از اولین حمله، بدون برخورد با آلرژن، دچار عود مجدد علائم می‌شوند. این امر اغلب، واکنش آنافیلاکسی دیررس نامیده می‌شود اما نباید با واکنش‌های فاز دیررس به آلرژن که قبلاً شرح داده شد، اشتباه گرفته شود. مشخص نیست کدام یک از میانجی‌های ماست‌سل‌ها در شوک آنافیلاکتیک بیشترین اهمیت را دارند. درمان اساسی، تزریق اپی‌نفرین است که می‌تواند به وسیلهٔ بازگشت اثرات منقبض‌کنندهٔ برونشی و وازودیلاتوری میانجی‌های مختلف ماست‌سل‌ها، زندگی فرد را نجات دهد. بعلاوه اپی‌نفرین برون‌ده قلب را نیز بهبود می‌بخشد و به این ترتیب فرد را از خطر کلاپس جریان خون نجات می‌دهد. آنتی‌هیستامین‌ها اغلب برای بیماران دچار آنافیلاکسی تجویز می‌شوند اما اثربخشی آنها اثبات نشده است.

آسم

آسم شامل گروهی از بیماری‌های ریوی می‌باشد که به وسیله انسداد متناوب قابل برگشت مجاری هوایی و افزایش واکنش‌پذیری سلول‌های عضله صاف برونش شناخته می‌شود که اغلب بر اثر تکرار واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس و واکنش‌های آلرژیک فاز دیررس به وجود می‌آید (شکل ۹-۲۰). بیماران از حملات انقباض برونشی و افزایش تولید موکوس غلیظ رنج می‌برند که منجر به انسداد برونش‌ها و تشدید مشکلات تنفسی می‌گردند. آسم در بالغین غالباً با بیماری مزمن انسدادی ریه همراه است و مجموعهٔ این بیماری‌ها می‌توانند موجب انسداد غیرقابل برگشت مجاری هوایی شوند. افراد مبتلا دارای عوارض قابل توجه می‌باشند و در برخی افراد، آسم به مرگ آنها می‌انجامد. حدوداً ۲۵ میلیون نفر از مردم ایالات متحده به آسم مبتلا هستند و میزان فراوانی این بیماری در طول ۳۰ الی ۴۰ سال گذشته افزایش داشته است. میزان شیوع آسم در سایر کشورهای صنعتی تقریباً مشابه است و نسبت به نواحی کم درآمدتر جهان، بالاتر می‌باشد.

حدود ۷۰ درصد از موارد آسم با واکنش‌های وابسته به IgE که نشانگر آتوپی است همراه می‌باشد. در ۳۰ درصد باقیمانده بیماران، وقوع آسم توسط محرک‌های غیر ایمنی نظیر داروها، سرما و ورزش آغاز می‌شود. حتی در افراد آسمی غیر آتوپیک، پاتوفیزیولوژی انقباض مجاری هوائی روند مشابهی دارد که نشان می‌دهد احتمالاً مکانیسم‌های دیگر تخلیهٔ گرانول‌های ماست‌سل‌ها (نظیر نوروترانسمیترهایی که به طور موضعی تولید شده‌اند) در ایجاد بیماری دخالت می‌کنند.

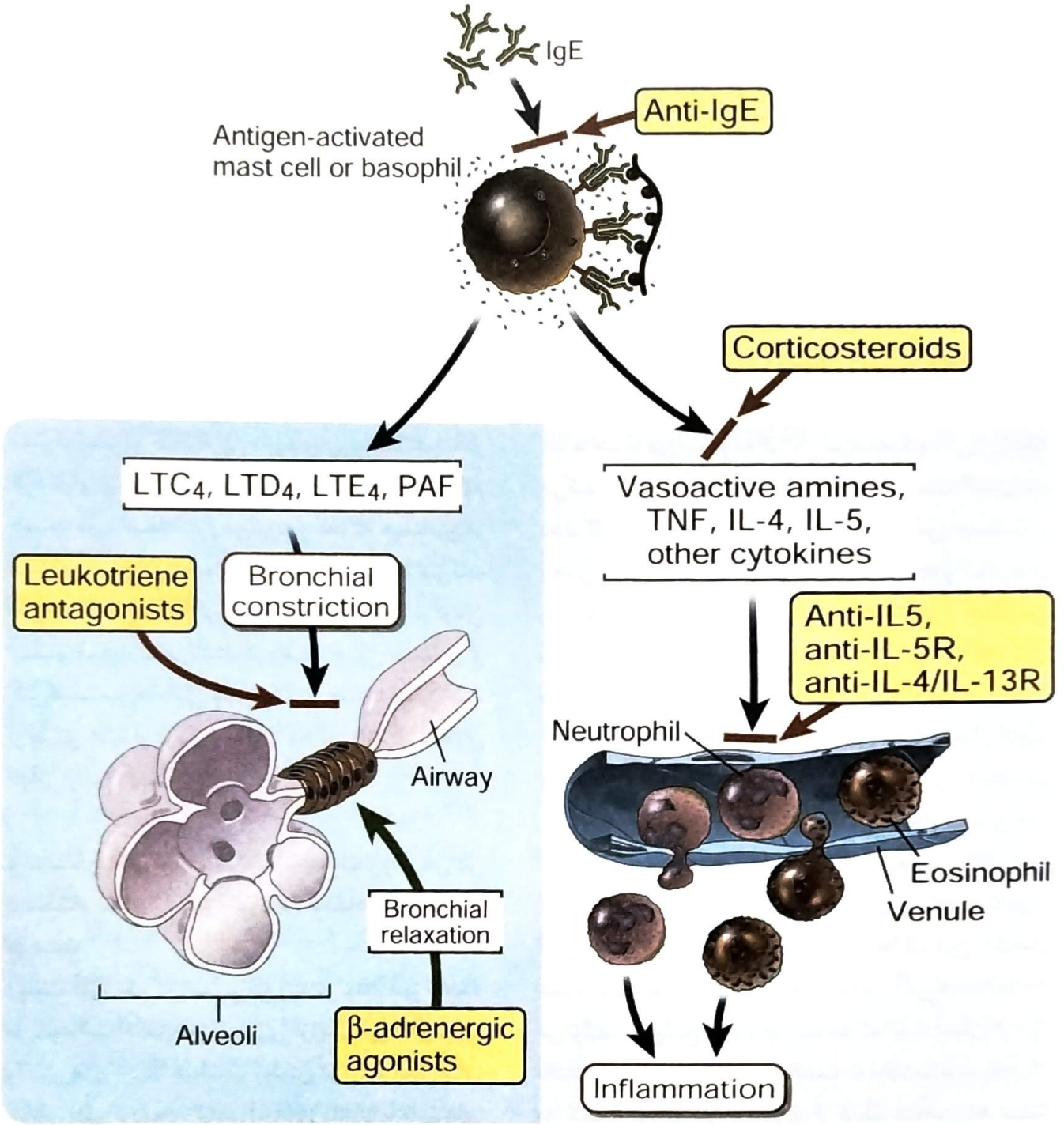
ترتیب وقایع پاتوفیزیولوژیک در آسم آتوپیک احتمالاً با فعال‌شدن ماست‌سل در پاسخ به اتصال آلرژن به IgE و به وسیله سلول‌های Th2 واکنش‌دهنده به آلرژن آغاز می‌گردد (شکل ۱۰-۲۰). میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌های تولید شده توسط ماست‌سل‌ها و سلول‌های T، موجب فراخوانی ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و سلول‌های Th2 بیشتری می‌گردد. التهاب مزمن در این بیماری بدون فعال‌شدن ماست‌سل می‌تواند ادامه یابد. شواهد تجربی مبنی بر دخالت زیر رده‌های دیگر سلول T همچون سلول‌های Th1، Th17 و همچنین سلول‌های T ترشح‌کنندهٔ IL-9 در فرآیند پاتولوژیک بیماری ایجاد شده وجود دارد. به نظر می‌رسد هیپرتروفی سلول‌های عضلهٔ



شکل ۹-۲۰. ویژگی‌های هیستوپاتولوژی آسم برونشی. آسم برونشی آتوپیک بر اثر واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مکرر در ریه‌ها به وجود می‌آید و همراه با واکنش‌های مرحلهٔ دیررس مزمن می‌باشد. برش عرضی از یک برونش طبیعی (شکل A) و از یک برونش بیمار مبتلا به آسم (شکل B) نشان داده شده است. در برونش بیمار، تولیدموکوس فراوان (M)، سلول‌های التهابی متعدد در زیر مخاط (شامل ائوزینوفیل‌ها)، هیپرتروفی عضله صاف (SM) و تعداد زیادی سلول‌های گابلت نسبت به برونش‌های طبیعی دیده می‌شود.

صاف و افزایش تحریک‌پذیری آنها ناشی از میانجی‌ها و سایتوکاین‌های مشتق از لکوسیت‌ها می‌باشند. ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها هر سه میانجی‌هایی تولید می‌کنند که باعث انقباض عضلات صاف مجاری تنفسی می‌شوند. مهم‌ترین میانجی‌های منقبض‌کنندهٔ برونش‌ها، سیستینیل لکوترین‌ها که شامل LTC4 و متابولیت‌های آن هستند، می‌باشند. افزایش ترشح موکوس در نتیجه عملکرد سایتوکاین‌ها، عمدتاً با اثر IL-13 بر روی سلول‌های اپی‌تلیالی برونشی ایجاد می‌شود. بیماران دچار آسم شدید را می‌توان براساس سطوح بالا یا پایین بیومارکرهای نشان‌دهنده التهاب تیپ ۲ تفکیک کرد. این مارکرها شامل تعداد ائوزینوفیل‌های خلط و خون و همچنین بیان ژن‌های سایتوکاینی نوع ۲ در بیوپسی‌های برونش می‌باشد. اگرچه ناهمگنی‌های قابل توجهی از ویژگی‌های بالینی، حتی در بین بیماران دچار فنوتیپ ضعیف یا شدید بیماری تیپ ۲، وجود دارد اما این طبقه‌بندی در تعیین اینکه روش‌های درمانی جدید مبتنی بر استفاده از سایتوکاین در درمان آسم، که جلوتر بحث می‌شود، در چه بیمارانی اثربخشی محتمل‌تری دارد مفید می‌باشد.

در حال حاضر دو هدف اصلی درمان آسم عبارتند از جلوگیری و برگرداندن التهاب به حالت طبیعی و شل‌نمودن عضلات صاف مجاری هوایی (شکل ۱۰-۲۰ را ببینید). در حال حاضر از چندین دسته دارویی برای درمان آسم استفاده می‌شود، اما امروزه عوامل ضد التهابی، به عنوان درمان اولیه به شمار می‌آیند. کورتیکوستروئیدهای استنشاقی تولید سایتوکاین‌های التهابی را مهار می‌نمایند. کورتیکوستروئیدها به صورت سیستمیک نیز ممکن است به ویژه در زمان وقوع حمله آسم مصرف شوند تا التهاب را کاهش دهند. شل‌شدن عضلهٔ صاف برونشی، اساساً توسط داروهایی که باعث افزایش cAMP درون سلولی در سلول‌های عضله صاف می‌گردد، ایجاد می‌شود که سبب مهار انقباض می‌شود. داروهای اصلی که جهت افزایش cAMP کاربرد دارند، فعال کننده‌های آدنیلات سیکلاز، از جمله آگونیست‌های β_2- آدرنرژیک طولانی اثر استنشاقی



شکل ۱۰-۲۰. میانجی‌های آسم و درمان آن. به نظر می‌رسد لکوترین‌های مشتق از ماست‌سل‌ها و فاکتور فعال‌کنندهٔ پلاکت (PAF) میانجی‌های اصلی انقباض حاد مجاری هوائی می‌باشند. هدف درمان، کاهش فعال‌شدن ماست‌سل‌ها به وسیلهٔ anti-IgE، و کاهش تخلیه گرانولی به کمک مهارکننده‌هایی نظیر کرومولین و نیز مقابله با اثرات میانجی‌ها بر عضلات صاف برونش، با استفاده از آنتاگونیست‌های لکوترین و گشاد کننده‌های برونش‌ها نظیر آگونیست‌های پذیرنده β_2 آدرنرژیک استنشاقی، می‌باشد. به نظر می‌رسد سایتوکاین‌های مشتق از ماست‌سل‌ها، میانجی‌های اصلی التهاب طولانی‌مدت مجاری هوایی هستند که نمونه‌ای از یک واکنش مرحلهٔ دیررس می‌باشد؛ از درمان کورتیکوستروئیدی برای جلوگیری از ساخت سایتوکاین‌ها و از آنتی‌بادی‌ها برای مهار عملکرد سایتوکاین‌ها استفاده می‌شود. سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های T یاریگر نیز تولید می‌شوند (نشان داده نشده است). IL, interleukin; LTC4, leukotriene C4; PAF, platelet-activating factor; TNF, tumor necrosis factor

می‌باشند. آنتاگونیست‌های اختصاصی برای پذیرنده LTC4موجود بر روی سلول‌های عضله صاف مجاری هوایی در کاهش انقباض برونش مؤثر می‌باشند. یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی شدهٔ ضد IgE (humanized monoclonal anti-IgE) دارویی است که مورد تأیید قرار گرفته و به طرز مؤثری سطح IgE سرمی بیماران را کاهش می‌دهد. چندین آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی برای سایتوکاین‌ها و یا پذیرنده‌های سایتوکاینی جهت درمان آسم تأیید شده‌اند. از جمله آنتی‌بادی اختصاصی برای IL-5، پذیرنده IL-5، IL-4RA (که در پذیرنده‌های IL-4 و IL-13 مشترک است) و TSLP. این داروهای بیولوژیک عمدتاً در افراد دارای بیماری تیپ ۲ شدید که به سایر درمان‌ها مقاوم هستند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنجا که هیستامین در انقباض مجاری هوایی نقش اندکی ایفا می‌کند، آنتی‌هیستامین‌ها (آنتاگونیست‌های پذیرندهٔ H_1) در درمان آسم مفید نمی‌باشند. در واقع، چون بسیاری از آنتی‌هیستامین‌ها، آنتی‌کولینرژیک نیز هستند ممکن است از طریق غلیظ‌تر کردن ترشحات مخاطی، انسداد مجاری هوایی را بدتر کنند.

واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در دستگاه تنفسی فوقانی، دستگاه گوارش و پوست

رینیت آلرژیک که تب یونجه (hay fever) نیز نامیده می‌شود، احتمالاً شایعترین بیماری آلرژیک می‌باشد و در پی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در برابر آلرژن‌های شایعی نظیر گرده‌های گیاهی (plant pollen) یا مایت‌های موجود در گرد و غبار منازل که بر اثر استنشاق در دستگاه تنفسی فوقانی قرار می‌گیرند، ایجاد می‌گردد. تظاهرات پاتولوژیک و بالینی شامل ادم مخاطی، ارتشاح لکوسیتی غنی از ائوزینوفیل‌ها، ترشح موکوس، سرفه، عطسه و اشکال در تنفس می‌باشند. کونژونکتیویت آلرژیک همراه با خارش چشم‌ها معمولاً همراه با رینیت دیده می‌شود. در بیمارانی که غالباً از حملات مکرر رینیت آلرژیک رنج می‌برند، برجستگی‌های کانونی از مخاط بینی به نام پولیپ‌های بینی به وجود می‌آیند که پر از مایع ادم و ائوزینوفیل هستند. آنتی‌هیستامین‌ها شایع‌ترین داروی مورد استفاده در درمان رینیت آلرژیک هستند.

آلرژی‌های غذائی، واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در برابر مواد غذائی بلعیده شده هستند که منجر به آزادشدن میانجی‌هایی از ماست‌سل‌های مخاطی و زیرمخاطی دستگاه گوارش، از جمله قسمت اروفارنکس (حلقی ـ دهانی) می‌شوند. تظاهرات بالینی ایجاد شده عبارتند از: خارش، ادم بافتی، افزایش حرکات دودی، افزایش ترشح مایع از سلول‌های اپی‌تلیال، همراه با علایم تورم اروفارنکس، استفراغ و اسهال. رینیت، کهیر، اسپاسم برونشی خفیف نیز اغلب با واکنش‌های آلرژیک نسبت به غذاها همراه می‌باشد و به گردش سیستمیک آنتی‌ژن اشاره می‌کند و آنافیلاکسی سیستمیک ممکن است گاهی رخ دهد. گاهی افراد چنان به این آلرژن‌ها حساس هستند که بلعیدن مقدار کم و تصادفی از آنها، می‌تواند به واکنش‌های سیستمیک شدید منجر گردد. آلرژی به غذاها از جمله شیر گاو، تخم‌مرغ، بادام زمینی، بادام درختی، صدف دریایی، ماهی، سویا و گندم در سرتاسر جهان بسیار شایع می‌باشد.

واکنش‌های آلرژیک شایع در پوست شامل **کهیر (urticaria)** و **درماتیت آتوپیک** می‌باشد. کهیر یا ضایعات کهیری در پوست (hives) یک واکنش تورم و قرمزی حاد القاءشده توسط میانجی‌های ماست‌سل‌ها می‌باشد و در پاسخ به تماس موضعی مستقیم با آلرژن یا پس از ورود آلرژن به جریان خون رخ می‌دهد. از آنجا که این واکنش عمدتاً با واسطه هیستامین رخ می‌دهد، آنتی‌هیستامین‌ها می‌توانند این پاسخ را ضعیف نمایند که پایه اصلی درمان محسوب می‌شود. کهیر ممکن است تا چند ساعت یا چند روز ادامه یابد. موارد نادری از کهیر مزمن به علت اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی از کلاس IgG برای FcεRI و یا ناحیه Fc در IgE می‌باشد. درماتیت آتوپیک (که معمولاً نیز به اگزما معروف است) به واسطه قرمزی‌های حادی که به صورت پاپول‌های اگزوداتیو قرمزرنگ خارش‌دار هستند و همین‌طور خشکی و پوسته‌پوسته شدن مزمن پوست شناخته می‌شود. این بیماری به عنوان بخشی از علایم سه‌گانه (Triad) آتوپیک (درماتیت آتوپیک، رینیت آلرژیک و آسم) که قبلاً بحث شد، محسوب می‌شود اما می‌تواند به طور جداگانه هم رخ دهد. درماتیت آتوپیک یک اختلال پوستی شایع می‌باشد که گاهی اوقات مرتبط با

موتاسیون‌های فیلاگرین است که موجب نقص عملکرد سدی پوست می‌شود. در نتیجه، برخورد با آنتی‌ژن‌های محیطی و فعال‌شدن کراتینوسیت برای ترشح سایتوکاین‌هایی که موجب پیشبرد پاسخ‌های ایمنی نوع ۲ می‌شوند، افزایش می‌یابد. بیماران دارای اگزما به سمت پیشرفت واکنش‌های فاز تأخیری مزمن در پوست پیش می‌روند. همان‌طور که برای پاسخ‌های وابسته به سایتوکاین انتظار می‌رود، واکنش‌های التهابی فاز تأخیری به وسیلهٔ آنتی‌هیستامین مهار نمی‌شود. ولی کورتیکوستروئیدها (که باعث مهار سنتز سایتوکاین می‌شوند) قادر به درمان آن می‌باشند. آنتی‌بادی ضد IL-4R برای درمان درماتیت آتوپیک و کهیر مزمن تأیید شده است.

ایمونوتراپی اختصاصی (حساسیت‌زدایی) بیماری‌های آلرژیک

علاوه بر درمانی که در مورد عواقب ازدیاد حساسیت زودرس انجام می‌شود (قبلاً به آنها اشاره شد)، ایمونولوژیست‌های بالینی غالباً سعی دارند با استفاده از روش‌های درمانی که پاسخ‌های ایمنی اختصاصی برای آلرژن را تغییر می‌دهد، بروز واکنش‌های آلرژیک را محدود سازند. تاکنون چندین پروتکل ایمونوتراپی تجربی به اجرا درآمده است که می‌تواند تغییرات متعدد ایمونولوژیک را القاء نمایند که همراه با مزایای بالینی باشد. در یکی از این موارد که به **حساسیت‌زدائی** (desensitization) یا ایمونوتراپی اختصاصی آلرژن موسوم است، مقادیر کمی از آلرژن را مکرراً به صورت زیر جلدی یا زیرزبانی تجویز می‌کنند. در نتیجه این درمان، مقدار IgE اختصاصی کاهش پیدا کرده و اغلب تیتر IgG افزایش پیدا می‌کند و احتمالاً این امر خود از طریق خنثی‌کردن آنتی‌ژن و اثر فیدبک آنتی‌بادی از تولید IgE جلوگیری می‌نماید (فصل ۱۲ را ببینید). این احتمال نیز وجود دارد که حساسیت‌زدائی از طریق القای تحمل در سلول‌های T اختصاصی، تغییر فنوتایپ غالب سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن از Th2 به Th1، القای تولید ایزوتیپ‌های غیرآلرژیک IgG اختصاصی آلرژن و یا القای سلول‌های T تنظیمی اختصاصی آلرژن عمل کند، اما شواهد واضحی برای تأیید این فرضیه‌ها وجود ندارد. اثرات سودمند حساسیت‌زدائی ممکن است در عرض چند ساعت، بسیار زودتر از تغییر مقدار IgE ظاهر شود. اگرچه مکانیسم دقیق حساسیت‌زدائی کاملاً شناخته نشده است اما این روش در جلوگیری از پاسخ‌های آنافیلاکتیک حاد در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی (نظیر سم حشرات) یا داروهای حیاتی (نظیر پنی‌سیلین) موفقیت‌آمیز بوده است. اگرچه در تعداد زیادی از افراد مبتلا به بیماری‌های آتوپیک مزمن شایع نظیر تب یونجه و آسم این روش درمانی مؤثر بوده است ولی کارائی کلی آن برای بیماری‌های آلرژیک بسیار متغیر است. امروزه می‌توان از روش‌های اتصال به آنتی‌بادی با پایه تراشه (chip-based antibody-binding assays)، جهت تشخیص آلرژن‌های اتصالی به IgE در هر فرد، استفاده کرد و این امر ممکن است تا حد زیادی گسترش ایمونوتراپی اختصاصی آنتی‌ژن را تسهیل کند.

داده‌های اپیدمیولوژیک و کارآزمایی بالینی نشان داده‌اند که مواجهه نوزادان ۴ تا ۱۱ ماهه با غذاهای حاوی بادام زمینی، خطر پیشرفت آلرژی را در سنین بالاتر کاهش می‌دهد. این نتایج منجر به معکوس‌شدن توصیه‌های بالینی استاندارد در مورد کودکان در معرض خطر ابتلا به آلرژی بادام‌زمینی (مثلاً کودکانی که سابقه خانوادگی قوی و یا اگزمای شدید دارند) گردیده است؛ یعنی تغییر از حالت اجتناب از بادام زمینی به مواجهه با آن. در این کارآزمایی‌ها، پیشگیری از آلرژی از طریق مواجهه زودهنگام، با القای آنتی‌بادی‌های غیرآلرژیک IgG4 اختصاصی برای آلرژن‌های بادام زمینی مرتبط بوده است. اما مشخص نیست که آیا این مکانیسم و یا سایر مکانیسم‌ها اساس القای تولرانس می‌باشند یا خیر و همچنین مشخص نیست که این رویکرد مواجهه زودهنگام بتواند برای سایر آلرژن‌های غذایی مؤثر باشد. نشان داده شده است که مصرف خوراکی بادام زمینی پودر شده، خطر واکنش‌های آلرژیک شدید به بادام زمینی را در کودکان بزرگتر از ۴ سال که دارای آلرژی بادام زمینی می‌باشند کاهش می‌دهد و برای استفاده در کودکان ۴ تا ۱۷ ساله تأیید شده است.

نقش حفاظتی واکنش‌های ایمنی با واسطهٔ IgE و ماست‌سل‌ها

اگرچه واکنش‌های با واسطه IgE و ماست‌سل اغلب در ازدیاد حساسیت زودرس نمود پیدا کرده است، منطقی است

بپذیریم که این پاسخ‌ها برای انجام اعمال حفاظتی به‌وجود آمده‌اند. این فرضیه با وجود ارتباط بین انواع خاصی از عفونت‌ها و مقادیر افزایش یافته IgE و ائوزینوفیل‌ها حمایت می‌شود. مطالعات انجام شده در موش‌هایی که دچار نقص در IgE، سایتوکاین‌های Th2 و یا ماست‌سل‌ها هستند شواهدی را فراهم نمود که نشان می‌دهد پاسخ‌های با واسطهٔ IgE و ماست‌سل نقش مهمی در دفاع علیه انواع خاصی از عفونت‌ها ایفاء می‌کنند.

واکنش‌های ایمنی آغاز شده توسط IgE احتمالاً در ریشه‌کنی میکروب‌های مختلف از جمله انگل‌های کرمی مشارکت دارد. کشته‌شدن کرم‌ها توسط ائوزینوفیل‌ها مکانیسم دفاعی مؤثر علیه این ارگانیسم‌ها محسوب می‌شود (فصل ۱۰ را نگاه کنید). بعضی شواهد نشان می‌دهند که فعالیت‌های IL-4 و IL-13 در تولید IgE و IL-5 در فعال‌کردن ائوزینوفیل‌ها، در دفاع هماهنگ علیه کرم‌ها مشارکت می‌نمایند. همچنین تصور می‌شود که فعال‌شدن ماست‌سل‌ها به شکل وابسته به IgE در دستگاه گوارش، از طریق افزایش دادن حرکات دودی روده و نیز افزایش ترشح موکوس باعث تشدید دفع انگل‌ها می‌گردد. مطالعات انجام یافته در موش‌ها نقش مهم IgE و ماست‌سل‌ها را نشان داده‌اند. موش‌هائی که در معرض آنتی‌بادی ضد IL-4 قرار گرفته‌اند و نیز موش‌های حذف ژن‌شدهٔ IL-4، IgE تولید نمی‌کنند و در مقایسه با حیوانات طبیعی، استعداد بیشتری برای ابتلا به برخی از عفونت‌های کرمی دارند. موش‌های حذف ژن‌شدهٔ IL-5 که قادر به فعال‌نمودن ائوزینوفیل‌ها نیستند، استعداد زیادی برای ابتلاء به برخی از کرم‌ها نشان می‌دهند. به علاوه موش‌هائی که از نظر ژنتیکی فاقد ماست‌سل هستند، استعداد زیادی در ابتلای به عفونت با لارو کنه نشان می‌دهند و با انتقال انتخابی IgE اختصاصی و ماست‌سل‌ها (نه هر یک از آنها به تنهائی) می‌توان ایمنی را در این موش‌ها ایجاد کرد. لاروها از طریق واکنش‌های مرحلهٔ دیررس ریشه‌کن می‌شوند. با این وجود، نقش پاسخ‌های نوع ۲ در حفاظت انسان‌ها از کرم‌ها دارای تناقض می‌باشد و در مقابل پاسخ‌های مزمن نوع ۲، عفونت‌های کرمی برای مدت‌ها در انسان باقی می‌مانند.

ماست‌سل‌ها نقش حفاظتی مهمی در پاسخ ایمنی ذاتی نسبت به عفونت‌های باکتریائی و سموم (venoms) ایفاء می‌کنند. مطالعات انجام یافته در موش‌ها نشان داده‌اند که در جریان عفونت‌های باکتریایی حاد، ماست‌سل‌ها از طریق مکانیسم‌های مستقل از IgE فعال می‌شوند و میانجی‌های آزادشده نقش اساسی در ریشه‌کنی عفونت دارند. موش‌های فاقد ماست‌سل در مقایسه با موش‌های طبیعی توانایی کمتری در پاکسازی عفونت باکتریائی حاد حفرهٔ صفاق دارند و احتمال مرگ آنها بیشتر است. نقش حفاظتی ماست‌سل‌ها در این مورد، توسط TNF انجام می‌پذیرد و بستگی به هجوم نوتروفیل‌ها به حفرهٔ صفاق در اثر TNF و به ویژه واکنش مرحلهٔ دیررس دارد. مکانیسم‌هایی که به وسیلهٔ آن ماست‌سل‌ها در جریان پاسخ‌های ایمنی ذاتی نسبت به عفونت‌های باکتریایی فعال می‌شوند شامل اتصال الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن به TLRها بر سطح ماست‌سل‌ها و فعال‌شدن کمپلمان از مسیر آلترناتیو می‌باشد که موجب رهاسازی C5a می‌شود و این امر مستقیماً باعث تخلیه گرانولی ماست‌سل‌ها خواهد شد.

در موش‌ها نشان داده شده است که پروتئازهای مشتق از ماست‌سل‌ها می‌توانند برخی سموم مارها و حشرات را تخریب کنند و IgE اختصاصی سم باعث محافظت از مسموم شدن می‌شود. این یک فرم غیرمعمول از ایمنی علیه یک برخورد بالقوه کشنده با ارگانیسم‌های غیرمیکروبی و سموم آنها می‌باشد.

خلاصه

- ازدیاد حساسیت زودرس یک واکنش ایمنی است که با فعال شدن ماست‌سل‌ها بعد از اتصال آنتی‌ژن به IgE (ایمونوگلبولین E) که به سطح ماست‌سل‌ها چسبیده است، تحریک می‌شود.
- مراحل پیدایش ازدیاد حساسیت زودرس عبارتند از: مواجهه با آنتی‌ژن (آلرژن) که موجب تحریک پاسخ‌های تیپ ۲ که با تولید سایتوکاین‌های IL-4، IL-5 و IL-13 شناخته می‌شود، می‌گردد، تولید IgE، اتصال IgE به پذیرنده‌های Fcε بر سطح ماست‌سل‌ها، اتصال متقاطع IgE متصل توسط آلرژن، فعال‌شدن ماست‌سل‌ها و رهاشدن میانجی‌ها.
- افرادی که مستعد به واکنش‌های ازدیاد حساسیت

زودرس هستند، آتوپیک خوانده می‌شوند و غالباً دارای IgE بیشتر در خون و نیز پذیرنده‌های Fc اختصاصی IgE بیشتری به ازای هر ماست‌سل نسبت به افراد غیرآتوپیک می‌باشند. سنتز IgE توسط سلول‌های B به واسطه برخورد با آنتی‌ژن و IL-4 و IL-13 ترشح شده توسط سلول‌های Tfh می‌باشد.

- بیماری‌های آتوپیک به وسیلهٔ دوره‌های مکرر التهاب نوع ۲ شناخته می‌شوند که شامل گروه‌های مختلف سلول از جمله سلول‌های Th2، ILC2s، ماست‌سل، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها می‌باشد.
- ماست‌سل‌ها از پیش‌سازها در مغز استخوان منشاء می‌گیرند و در بافت‌ها بالغ می‌شوند. این سلول‌ها، پذیرنده‌های دارای میل پیوندی بالا برای IgE (FcεRI) را بروز می‌دهند و دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی هستند که میانجی‌های التهابی مختلفی در آنها ذخیره می‌شوند. بازوفیل‌ها نوعی از گرانولوسیت‌های گردش خون هستند که پذیرنده‌های Fcε دارای میل پیوندی بالا را بروز می‌دهند و دارای گرانول‌هائی هستند که محتویات آنها شبیه به ماست‌سلها می‌باشند.
- ائوزینوفیل‌ها گروه خاصی از گرانولوسیت‌ها هستند که کموکاین‌ها و IL-4 آنها را به واکنش‌های التهابی فرا می‌خوانند و IL-5 آنها را فعال می‌کند. ائوزینوفیل‌ها سلول‌های مجری هستند که در کشتن انگل‌ها شرکت می‌نمایند. در واکنش‌های آلرژیک، ائوزینوفیل‌ها در ایجاد آسیب بافتی، مشارکت می‌کنند.
- در پی اتصال آنتی‌ژن به IgE سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها، پذیرنده‌های با میل پیوندی بالای Fcε اتصال متقاطع پیدا می‌کنند و مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی را فعال می‌نمایند که منجر به اگزوسیتوز محتویات گرانولی، آزادسازی هیستامین و سایر آمین‌های وازواکتیو و پروتئازها می‌گردند. در پاسخ به آلرژن، ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها نیز فعال می‌شوند تا میانجی‌های لیپیدی نظیر پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و PAF (فاکتور فعال کننده پلاکت) و سایتوکاین‌هایی نظیر TNF، IL-4، IL-13 و IL-5 را سنتز و ترشح کنند.
- آمین‌های وازواکتیو و میانجی‌های لیپیدی اثرات سریع ازدیاد حساسیت زودرس بر عروق و عضلات صاف نظیر اتساع رگ‌ها، نشت از عروق و ادم، انقباض برونش‌ها و افزایش حرکات روده را اعمال می‌کنند. سایتوکاین‌های آزاد شده از ماست‌سل‌ها و سلول‌های Th2، واکنش فاز دیررس را، که یک واکنش التهابی همراه با ارتشاح نوتروفیلی و ائوزینوفیلی است، میانجی‌گری می‌نمایند.
- استعداد ابتلاء به بیماری‌های آلرژیک ارثی می‌باشد و تغییرات آللیک بسیاری از ژن‌ها با آسم آلرژیک مرتبط می‌باشد. واکنش متقابل استعداد ژنتیکی با فاکتورهای محیطی منجر به ایجاد آتوپی می‌گردد.
- اعضای مختلف بدن، اشکال متفاوتی از ازدیاد حساسیت زودرس را نشان می‌دهند که در هر یک از آنها، میانجی‌ها و سلول‌های هدف متفاوتی دخیل هستند. شدیدترین و اغلب کشنده‌ترین شکل یک واکنش سیستمیک، شوک آنافیلاکتیک است که توسط ادم منتشر همراه با کاهش حجم خون و انسداد مجاری هوایی شناخته می‌شود. آسم یک بیماری مزمن مجاری هوایی همراه با التهاب و حملات انقباضی برگشت‌پذیر برونش می‌باشد. اکثر موارد آسم تظاهری از واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در ریه می‌باشند. رینیت آلرژیک (تب یونجه) شایعترین بیماری آلرژیک دستگاه تنفسی فوقانی است. آلرژن‌های غذائی باعث اسهال و استفراغ می‌شوند. در پوست، ازدیاد حساسیت زودرس به صورت تورم و قرمزی (کهیر) بروز می‌کند و واکنش‌های مرحلهٔ دیررس منجر به درماتیت آتوپیک مزمن (اگزما) می‌شوند.
- هدف از درمان دارویی، جلوگیری از تولید میانجی‌های ماست‌سل‌ها و مهار یا خنثی‌سازی اثرات میانجی‌های آزاد شده روی اندام‌های هدف می‌باشد. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه سایتوکاین‌ها، پذیرنده‌های سایتوکاینی و IgE برای بعضی از بیماری‌های آلرژیک از جمله آسم تأیید شده‌اند. حساسیت‌زدایی شامل مواجهه کنترل شده با آلرژن‌های اختصاصی، با هدف جلوگیری و یا کاهش پاسخ‌های Th2 و تولید IgE اختصاصی برای آن آلرژن‌ها می‌باشد.
- واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس با تقویت سایتوتوکسیسیته با واسطه ائوزینوفیل‌ها و نیز افزایش حرکات دودی روده، باعث محافظت در برابر

عفونت‌های کرمی می‌شوند. علاوه بر این، ماست‌سل‌ها احتمالاً نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی نسبت به عفونت‌های باکتریایی ایفاء می‌کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017;18:1076–1083.

Muehling LM, Lawrence MG, Woodfolk JA. Pathogenic CD4(+) T cells in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1523–1540.

Noti M. New perspectives on the initiation of allergic immune responses at barrier sites. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:130–136.

Perdijk O, Marsland BJ. The microbiome: toward preventing allergies and asthma by nutritional intervention. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:10–18.

*Portier P, Richet C. De Faction anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol.* 1902;54:170. *(One of a series of papers by Portier and Richet describing the first experimental induction [and naming] of anaphylaxis by repeated injection of Physalia toxin into dogs. Richet received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1913/richet/lecture.)

Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019;129:1441–1451.

Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, et al. Molecular aspects of allergens and allergy. *Adv Immunol.* 2018;138:195–256.

Allergic Diseases

Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:244–260.

Boonpiyathad T, Sozener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101333.

Gieseck 3rd RL, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:62–76.

Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, et al. Asthma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15025.

Huang C, Li F, Wang J, Tian Z. Innate-like lymphocytes and innate lymphoid cells in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019. https://doi.org/10.1007/s12016-019-08773-6.

Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity.* 2019;50:975–991.

Mavissakalian M, Brady S. The current state of biologic therapies for treatment of refractory asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59:195–207.

Milner JD. Primary atopic disorders. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:785–808.

Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:335–348.

Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17098.

Sampath V, Nadeau KC. Newly identified T cell subsets in mechanistic studies of food immunotherapy. *J Clin Invest.* 2019;129:1431–1440.

Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrerio PA. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:807–814.

Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:1.

Mast Cells and Eosinophils

Dudeck A, Koberle M, Goldmann O, et al. Mast cells as protectors of health. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:S4–S18.

Espinosa E, Valitutti S. New roles and controls of mast cells. *Curr Opin Immunol.* 2018;50:39–47.

Galli SJ. The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol.* 2016;186:212–224.

Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Yamanishi Y. Multifaceted roles of basophils in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:370–380.

Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:179–209.

Kubo M. Mast cells and basophils in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:74–79.

Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:381–393.

Rigoni A, Colombo MP, Pucillo C. Mast cells, basophils and eosinophils: from allergy to cancer. *Semin Immunol.* 2018;35:29–34.

Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, et al. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends Immunol.* 2018;39:151–162.

Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:746–760.

Immune Responses Underlying Atopic Disorders

Bonnelykke K, Sparks R, Waage J, Milner JD. Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations. *Curr Opin Immunol.* 2015;36:115–126.

Goleva E, Berdyshev E, Leung DY. Epithelial barrier repair and prevention of allergy. *J Clin Invest.* 2019;129:1463–1474.

Gowthaman U, Chen JS, Eisenbarth SC. Regulation of IgE by T follicular helper cells. *J Leukocyte Biol.* 2020;107:409–418.

Haspeslagh E, Heyndrickx I, Hammad H, Lambrecht BN. The hygiene hypothesis: immunological mechanisms of airway tolerance. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:102–108.

*Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol.* 1966;97:75–85. *(The discovery of IgE as the substance in plasma, previously called reagin, that sensitized leukocytes to mediate hypersensitivity reactions in the skin.)*

Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol.* 2020;42:43–60.

Kemter AM, Nagler CR. Influences on allergic mechanisms through gut, lung, and skin microbiome exposures. *J Clin Invest.* 2019;130:1483–1492.

عفونت‌های کرمی می‌شوند. علاوه بر این، ماست‌سل‌ها احتمالاً نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی نسبت به عفونت‌های باکتریایی ایفاء می‌کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017;18:1076–1083.

Muehling LM, Lawrence MG, Woodfolk JA. Pathogenic CD4(+) T cells in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1523–1540.

Noti M. New perspectives on the initiation of allergic immune responses at barrier sites. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:130–136.

Perdijk O, Marsland BJ. The microbiome: toward preventing allergies and asthma by nutritional intervention. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:10–18.

*Portier P, Richet C. De Faction anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol.* 1902;54:170. *(One of a series of papers by Portier and Richet describing the first experimental induction [and naming] of anaphylaxis by repeated injection of Physalia toxin into dogs. Richet received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1913/richet/lecture.)

Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019;129:1441–1451.

Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, et al. Molecular aspects of allergens and allergy. *Adv Immunol.* 2018;138:195–256.

Allergic Diseases

Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:244–260.

Boonpiyathad T, Sozener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101333.

Gieseck 3rd RL, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:62–76.

Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, et al. Asthma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15025.

Huang C, Li F, Wang J, Tian Z. Innate-like lymphocytes and innate lymphoid cells in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019. https://doi.org/10.1007/s12016-019-08773-6.

Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity.* 2019;50:975–991.

Mavissakalian M, Brady S. The current state of biologic therapies for treatment of refractory asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59:195–207.

Milner JD. Primary atopic disorders. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:785–808.

Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:335–348.

Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17098.

Sampath V, Nadeau KC. Newly identified T cell subsets in mechanistic studies of food immunotherapy. *J Clin Invest.* 2019;129:1431–1440.

Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrerio PA. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:807–814.

Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:1.

Mast Cells and Eosinophils

Dudeck A, Koberle M, Goldmann O, et al. Mast cells as protectors of health. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:S4–S18.

Espinosa E, Valitutti S. New roles and controls of mast cells. *Curr Opin Immunol.* 2018;50:39–47.

Galli SJ. The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol.* 2016;186:212–224.

Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Yamanishi Y. Multifaceted roles of basophils in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:370–380.

Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:179–209.

Kubo M. Mast cells and basophils in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:74–79.

Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:381–393.

Rigoni A, Colombo MP, Pucillo C. Mast cells, basophils and eosinophils: from allergy to cancer. *Semin Immunol.* 2018;35:29–34.

Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, et al. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends Immunol.* 2018;39:151–162.

Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:746–760.

Immune Responses Underlying Atopic Disorders

Bonnelykke K, Sparks R, Waage J, Milner JD. Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations. *Curr Opin Immunol.* 2015;36:115–126.

Goleva E, Berdyshev E, Leung DY. Epithelial barrier repair and prevention of allergy. *J Clin Invest.* 2019;129:1463–1474.

Gowthaman U, Chen JS, Eisenbarth SC. Regulation of IgE by T follicular helper cells. *J Leukocyte Biol.* 2020;107:409–418.

Haspeslagh E, Heyndrickx I, Hammad H, Lambrecht BN. The hygiene hypothesis: immunological mechanisms of airway tolerance. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:102–108.

*Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol.* 1966;97:75–85. *(The discovery of IgE as the substance in plasma, previously called reagin, that sensitized leukocytes to mediate hypersensitivity reactions in the skin.)*

Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol.* 2020;42:43–60.

Kemter AM, Nagler CR. Influences on allergic mechanisms through gut, lung, and skin microbiome exposures. *J Clin Invest.* 2019;130:1483–1492.



فصل
۲۱

نقایص ایمنی اولیه و اکتسابی

مروری بر بیماری‌های نقص ایمنی ۷۰۶
نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی) ۷۰۷
نقایص در ایمنی ذاتی ۷۰۸
نقایص ایمنی مختلط شدید ۷۱۳
نقایص آنتی‌بادی: نقص در تکامل و فعال‌شدن سلول B ۷۲۰
نقایص در فعال‌شدن و عملکرد لنفوسیت‌های T ۷۲۵
اختلالات چند سیستمی همراه با نقص ایمنی ۷۲۸
روش‌های درمانی برای نقایص ایمنی مادرزادی ۷۲۹
نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی) ۷۲۹
ویروس نقص ایمنی انسان و سندرم نقص ایمنی اکتسابی ۷۳۱
مروری بر ویروس‌شناسی HIV ۷۳۱
پاتوژنز عفونت HIV و ایدز (AIDS) ۷۳۷
تظاهرات بالینی بیماری HIV ۷۴۱
پاسخ‌های ایمنی در برابر HIV ۷۴۳
کنترل‌کننده‌های ممتاز و غیر پیشرفت‌کننده‌های طولانی‌مدت: یک نقش احتمالی برای ژن‌های میزبان ۷۴۵
درمان و پیشگیری ایدز و پیشرفت واکسن ۷۴۶
خلاصه ۷۴۸

یکپارچگی سیستم ایمنی، برای دفاع در برابر ارگانیسم‌های عفونی و فرآورده‌های سمی آنها و در نتیجه برای بقای تمام افراد ضروری است. نقایص در یک یا چند جزء سیستم ایمنی می‌تواند منجر به بیماری‌های شدید و اغلب کشنده‌ای شود که در مجموع **بیماری‌های نقص ایمنی** (immunodeficiency diseases) نامیده می‌شوند. این بیماری‌ها را به طور کلی در دو گروه طبقه‌بندی می‌کنند. **نقایص ایمنی اولیه** (primary immunodeficiencies)، نقایص ژنتیکی هستند که سبب افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌ها شده و غالباً در نوزادی و اوایل کودکی بروز می‌کنند، ولی گاهی از نظر بالینی در مراحل بعدی زندگی تشخیص داده می‌شوند. تعداد زیادی از افراد احتمالاً ژن‌های موتاسیون یافته‌ای به ارث ببرند که عملکرد سیستم ایمنی را تضعیف می‌نماید. با این حال، بخش کوچکتری از افراد نیز موتاسیون‌هایی مضر را به ارث می‌برند که خود به تنهایی چنان اثر بزرگی بر تکامل یا عملکرد سیستم ایمنی دارند که می‌توانند به عنوان نقایص ایمنی اولیه طبقه‌بندی شوند. تخمین زده می‌شود که شیوع نقص ایمنی اولیه در ایالات متحده به صورت ۱ نفر در هر ۱۲۰۰ نفر تا ۱ نفر در هر ۱۰,۰۰۰ نفر باشد. هر چند تنها در تعداد اندکی از آنها گرفتاری به اندازه‌ای شدید است که عوارض تهدیدکننده حیات ایجاد می‌شوند. **نقایص ایمنی اکتسابی** یا **ثانویه** (acquired or secondary immunodeficiencies) بیماری‌های ارثی نیستند؛ اما به دنبال سوء تغذیه، سرطان منتشر، درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی یا آلودگی سلول‌های سیستم ایمنی به ویژه با ویروس نقص ایمنی

جدول ۱-۲۱. ویژگی‌های نقایص ایمنی مؤثر بر لنفوسیت‌های T یا B

ویژگی	نقص سلول B	نقص سلول T
استعداد ابتلا به عفونت	باکتریهای چرکزا (اوتیت، پنومونی، مننژیت، استئومیلیت)، باکتریهای روده‌ای و ویروسها، تعدادی از انگلها	پنوموسیستیس جیروسی، بسیاری از ویروسها، مایکوباکتریهای آتیپیک، قارچها
غلظت ایمونوگلبولین‌های سرم	کاهش یافته است	طبیعی یا کاهش یافته
واکنشهای DTH در برابر آنتی‌ژنهای شایع	طبیعی	کاهش یافته
مرفولوژی بافتهای لنفاوی	فولیکولها و مراکز زایگر (نواحی سلول B) وجود ندارند یا کاهش یافته‌اند	معمولاً فولیکولها طبیعی هستند، ممکن است نواحی قشری پارافولیکولی (نواحی سلول T) کاهش یافته باشند

علایم اختصاری: DTH، ازدیاد حساسیت نوع دیررس

انسان (human immunodeficiency virus [HIV]) یعنی عامل به وجود آورندهٔ سندرم نقص ایمنی اکتسابی (acquired immunodeficiency syndrome [AIDS]) به وجود می‌آیند. این فصل، انواع اصلی نقایص ایمنی مادرزادی و اکتسابی را با تکیه بر بیماریزائی آنها و اجزایی از سیستم ایمنی که در هر مورد گرفتار می‌شوند، شرح می‌دهد.

مروری بر بیماری‌های نقص ایمنی

مهم است که پیش از شروع بحث در مورد هر یک از بیماریها، به ویژگی‌های عمومی نقایص ایمنی اشاره‌ای داشته باشیم.

عارضهٔ اصلی نقص ایمنی افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌ها است. ماهیت عفونت در هر بیمار خاص تا حدود زیادی بستگی به جزئی از سیستم ایمنی دارد که دچار نقص می‌باشد (جدول ۱-۲۱). نقص در ایمنی هومورال معمولاً منجر به افزایش استعداد ابتلاء به عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار چرکزا و برخی ویروس‌ها می‌شود، در حالی که نقایص ایمنی سلولی منجر به عفونت‌های ویروسی و سایر میکروب‌های درون سلولی و یا فعال‌سازی عفونت‌های نهفته می‌شود. نقایص مختلط ایمنی هومورال و سلولی، بیماران را به عفونت توسط تمام گروه‌های میکروارگانیسم‌ها مستعد می‌سازند. بیماران مبتلا به نقص ایمنی، اغلب دچار عفونت با میکروب‌هایی می‌شوند که افراد سالم با وجود تماس مداوم، آنها را به خوبی حذف می‌کنند؛ این عفونت‌ها را **فرصت‌طلب** می‌نامند. نقایص ایمنی ذاتی، براساس مسیر یا نوع سلولی که تحت تأثیر قرار می‌دهند، منجر به انواع مختلفی از عفونت‌های میکروبی می‌شوند. به اضافهٔ بیماری‌های نقص ایمنی که به خوبی از نظر بالینی شرح داده شده‌اند، شواهد زیادی وجود دارند که افراد بالغی که دچار عفونت‌های مکرر یا شدید می‌شوند، اغلب موتاسیون‌هایی در ژن‌های تنظیم کننده عملکرد سیستم ایمنی دارند.

بیماران مبتلا به نقص ایمنی، مستعد ابتلاء به انواع خاصی از سرطان‌ها نیز هستند. به نظر می‌رسد که بسیاری از این سرطان‌ها به وسیلهٔ ویروس‌های سرطان‌زا نظیر ویروس اپشتاین - بار (EBV) و ویروس‌های پاپیلومای انسانی (HPV) ایجاد می‌شوند و از اینرو، منعکس کنندهٔ نقص پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی می‌باشد اما بروز لنفوما و سرطان‌های پوست، معده و سایر اندام‌ها نیز بدون ارتباط شناخته شده‌ای با عفونت‌های ویروسی، افزایش می‌یابند.

در این فصل ما ابتدا به توصیف نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)، شامل نقص در اجزای سیستم ایمنی ذاتی و نقایص بازوی هومورال و سلولی سیستم ایمنی آداپتیو خواهیم پرداخت. در انتها فصل را با بحث پیرامون نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)، با تأکید بر AIDS، به پایان خواهیم رساند.

نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)

نقایص ایمنی اولیه بیماری‌های تک‌ژن هستند که در اثر جهش ژرم‌لاین در ژن‌های تنظیم‌کنندهٔ تکامل یا عملکرد سیستم ایمنی رخ می‌دهند. اگرچه اولین نقایص ایمنی اولیه که در آن نقص دقیق ژنتیکی شناسایی شد، بیماری‌های وابسته به X مغلوب بودند، اما اکثر نقایص ایمنی اولیه الگوی اتوزومی مغلوب را نشان می‌دهند. آلل‌های اتوزومی مغلوب عمدتاً در خانواده‌های دارای ازدواج فامیلی دیده می‌شود زمانی که موتاسیون یکسانی از هر دو والد به ارث برده شود. در موارد دیگر، به ویژه در فرزندان حاصل از ازدواج‌های غیرفامیلی، یک آلل معیوب از یک ژن خاص از یک والد و جهش معیوب متفاوتی در همان ژن از والد دیگر به ارث می‌رسد. از افراد با این نوع الگوی وراثت اتوزومی مغلوب، به عنوان هتروزیگوت‌های مرکب یاد می‌شود. گاهی اوقات یک هتروزیگوت مرکب ممکن است شامل یک یا هر دو آلل نسبتاً ناقص و یا آلل‌های هایپومورف باشد.

برخی از نقایص ایمنی اولیه دارای الگوی وراثت اتوزومی غالب می‌باشند. این بیماری‌ها نظیر جهش‌های حاصل از عملکرد مثل موتاسیون فعال کننده در ژن PIK3CD (کد کنندهٔ فرم بیش‌فعال PI3 کیناز δ)، می‌باشند. سایر جهش‌های غالب ارثی شامل موتاسیون‌های از دست رفتن عملکرد در یک آلل از یک ژن می‌باشند که منجر به اختلال عملکرد ولی نه از دست رفتن کامل آن پروتئین می‌شود. اینها ممکن است به دلیل نارسایی هاپلو که به همراه موتاسیون CTLA4 دیده می‌شود، یا به دلیل یک اثر منفی غالب که باعث می‌شود محصول یک ژن معیوب فعالیت محصول پروتئینی یک آلل طبیعی را مختل کند، باعث بروز بیماری گردند. گاهی اوقات یک جهش اثرگذار به صورت نوپدید در بیمار ظاهر می‌گردد که در هیچ یک از والدین وجود نداشته است. این جهش‌های ژنتیکی غیروراثتی معمولاً در سلول‌های زایای یکی از والدین و یا در تخمک بارور شده رخ می‌دهند.

بروز و تظاهرات بالینی بیماری‌های ناشی از همان جهش ممکن است متغیر باشد. عوامل متعددی ممکن است در این تفاوت فنوتیپی نقش داشته باشند از جمله توارث ژن‌های اصلاح کننده، عوامل محیطی و تغییرات اپی‌ژنتیک ژن‌ها که از فردی به فرد دیگر متفاوت است. با این حال در بیشتر موارد، تظاهرات فنوتیپی متفاوت در جهش‌های یکسان، هیچ توضیح قانع‌کننده‌ای ندارد.

نقایص ایمنی اولیه به دلیل تاریخچه کلینیکی تکرار عفونت‌ها عموماً به وضوح مشخص می‌شوند. برخی از تشخیص‌ها نظیر سنجش سطح ایمونوگلبولین سرمی (Ig)، فلوسایتومتری سلول‌های ایمنی یا ارزیابی عملکرد نوتروفیل‌ها در in vitro نسبتاً ساده می‌باشند. هر چند معمولاً برای رسیدن به تشخیص صحیح‌تر، بررسی جزئیات بیشتر نیاز است. نقایص ایمنی اولیه سلول‌های T با کاهش سلول‌های T خون محیطی، پاسخ تکثیری پایین لنفوسیت‌های خون در برابر فعال کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T نظیر فیتوهماگلوتینین و نقص در واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) پوستی در برابر آنتی‌ژن‌های میکروبی شایع نظیر آنتی‌ژن‌های کاندیدا مشخص می‌شوند. در ایالات متحده آمریکا، امروزه نیاز است که نوزادان از طریق بررسی برش حلقهٔ پذیرنده سلول‌های T (TRECs) در سلول‌های خون و جستجوی DNA حذف شده در طی بازآرایی پذیرنده سلول T (TCR) در طی تکامل سلول‌های T، غربالگری شوند. عدم تشخیص این حلقه‌های DNA، نشان‌دهندهٔ عدم تکامل سلول T می‌باشد. این سنجش برای تشخیص نقص ایمنی مختلط شدید (در ادامه بحث خواهد شد)، بلافاصله پس از تولد به کار می‌رود و امکان تصحیح به موقع نقص را از طریق پیوند سلول‌های بنیادی خونساز فراهم می‌سازد. تشخیص زودهنگام و پیش از آنکه بیماری گسترش یابد می‌تواند بیان ژن درمانی را امیدبخش‌تر نماید.

نقایص ایمنی ممکن است بر اثر وجود نقایصی در تکامل یا فعال‌شدن لنفوسیت‌ها یا نقایصی در مکانیسم‌های اجرایی ایمنی ذاتی و آداپتیو به وجود آیند. بیماری‌های نقص ایمنی از نظر بالینی و پاتولوژیک ناهمگن هستند که تا حدودی ناشی از این امر می‌باشد که بیماری‌های مختلف، اجزای متفاوتی از سیستم ایمنی را گرفتار می‌کنند. ناهنجاری در تکامل لنفوسیت می‌تواند ناشی از موتاسیون در ژن‌های کد کننده پذیرنده‌ها و سایر ملکول‌های دخیل در سیگنالینگ شامل آنزیم‌ها، آداپتورها، پروتئین‌های ناقل و فاکتورهای نسخه‌برداری باشد. این نقایص ارثی و نقایص مشابه در موش‌ها در روشن ساختن مکانیسم‌های تکاملی و عملکردی لنفوسیت، بسیار آموزنده

بوده است (فصل ۸ را ببینید).

در دسترس بودن فناوری‌های جدید و سریع و کارا در تعیین توالی DNA، توانایی ما را در شناسایی ژن‌های خاصی که در صورت جهش، موجب افزایش استعداد ابتلا به عوامل بیماری‌زا می‌شوند را به دنبال دارد، افزایش داده است. یکی از درس‌های حیرت‌انگیزی که از آنالیز نقص ایمنی ناشی از جهش‌های تک‌ژنی گرفته شده این است که بسیاری از آنها، فرد را مستعد ابتلا به مجموعهٔ محدودی از عفونت‌ها می‌کند. این مشاهدات نشان می‌دهد که در انسان‌ها، سازوکارهای حفاظتی مختلف برای دفاع علیه پاتوژن‌های خاص ضروری می‌باشند، به طوری که نقص در هر مکانیسم باعث می‌شود که فرد تنها در برابر برخی از عفونت‌ها مستعد باشد.

به طور متناقضی، نقایص ایمنی خاص با افزایش بروز خودایمنی همراه است. عموماً خودایمنی در نقص‌های ایمنی‌ای دیده می‌شود که از دست‌رفتن ناکامل کی جمعیت سلول‌های ایمنی یا عملکرد آنها به دنبال بروز موتاسیون‌های هایپومورف پیش می‌آید که به کاهش برخی مکانیسم‌های تنظیمی می‌انجامد. همچنین محتمل است که عفونت‌های پایدار مرتبط با نقایص ایمنی باعث فعال‌شدن ایمنی ذاتی و آسیب بافتی و افزایش فعال‌شدن لنفوسیت‌های خودواکنشگر، گردد.

در بخش‌های زیر ما به توضیح نقایص ایمنی ناشی از موتاسیون‌های ارثی در ژن‌های کد کننده اجزای سیستم ایمنی ذاتی یا در ژن‌های مورد نیاز برای تکامل و فعال‌سازی لنفوسیت‌ها خواهیم پرداخت. بسیاری از موتاسیون‌های شناخته شده در جدول‌ها نشان داده شده‌اند و تنها رایج‌ترین آنها و نیز آنهایی که اصول مهمی را به تصویر می‌کشد در متن شرح داده شده‌اند. فصل را با بحث مختصری پیرامون استراتژی‌های درمانی برای این بیماری‌ها به پایان می‌رسانیم.

نقایص در ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی علیه ارگانیسم‌های عفونی را تشکیل می‌دهد. از اینرو، نقایص مادرزادی در اجزای ایمنی ذاتی معمولاً منجر به ابتلا به عفونت‌های راجعه می‌شود. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی در فصل ۴ شرح داده شده است.

در این قسمت فصل، نمونه‌هائی از بیماری‌های مادرزادی فاگوسیت‌ها و نقایص سلول‌های NK، نقایص ارثی در سیگنالینگ پذیرنده شبه‌تول (TLR) و مسیر IL-12/IFN-γ را مورد بحث قرار خواهیم داد (جدول ۲-۲۱). نقایص فاگوسیتی عموماً منجر به عفونت‌های پوستی و مجاری تنفسی با باکتری‌ها یا قارچ‌ها می‌شوند که مورد آخر به طور عمده با گونه‌های آسپرژیلوس و کاندیدا می‌باشد. آبسه‌های عمیق و استوماتیت دهانی نیز شایع هستند. نقایص سیگنال‌رسانی TLR و اینترفرون نوع I ممکن است در عفونت‌های چرک‌زای راجعه و همچنین عفونت‌های ویروسی شدید نقش داشته باشند؛ نقایص مسیر IL-12 و IFN-γ استعداد ابتلا به پاتوژن‌های داخل سلولی خصوصاً عفونت‌های میکوباکتریوم را افزایش می‌دهند. نقایص کمپلمان در فصل ۱۳ شرح داده شده است.

نقص در اعمال میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها: بیماری گرانولوماتوز مزمن

بیماری گرانولوماتوز مزمن (chronic granulomatous disease [CGD]) به علت موتاسیون در اجزاء کمپلکس آنزیمی اکسیداز فاگوسیتی (PHOX) به وجود می‌آید. این بیماری نادر است و تقریباً ۱ در ۲۰۰,۰۰۰ نفر در ایالات متحده به آن مبتلا هستند. در حدود دو سوم موارد دارای الگوی توارث وابسته به X مغلوب و بقیه اتوزومی مغلوب می‌باشند. در فرم وابسته به X بیماری، موتاسیون در ژن کدکننده ساب‌یونیت α از سیتوکروم b558 که دارای وزن مولکولی ۹۱ کیلودالتون است، به وجود می‌آید. این پروتئین یک پروتئین غشایی سراسری است که به نام PHOX-91 خوانده می‌شود. جهش‌های متفاوت زیادی در این ژن وابسته به X یافت شده است و این موتاسیون منجر به نقص در تولید آنیون سوپراکسید می‌گردد که یکی از واسطه‌های متعدد فعال اکسیژن بوده و مکانیسم میکروب‌کشی اصلی فاگوسیت‌ها، به ویژه نوتروفیل‌ها را، تشکیل می‌دهد (به فصل ۴ نگاه کنید). نقص در تولید واسطه‌های فعال اکسیژن، سبب ناتوانی در کشتن میکروب‌های فاگوسیت شده می‌گردد. موتاسیون در سایر اجزاء کمپلکس PHOX منجر به ایجاد فرم‌های اتوزومی مغلوب CGD می‌شود.

CGD با عفونت‌های راجعه توسط قارچ‌ها و باکتری‌ها

جدول ۲-۲۱. بیماری‌های مادرزادی ایمنی ذاتی

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم‌های نقص
بیماری گرانولوماتوز مزمن	نقص در تولید واسطه‌های فعال اکسیژن توسط فاگوسیتها؛ عفونتهای باکتریایی و قارچی راجعه	موتاسیون در ژنهای کد کننده پروتئین‌های کمپلکس فاگوسیت اکسیداز، Phox-91 (زیرواحد α از سیتوکروم b558) در فرم وابسته به X موتاسیون یافته است.
نقص چسبندگی لکوسیت – نوع ۱	عدم بروز یا بروز کاهش‌یافته β_2- اینتگرین‌ها سبب اختلال در چسبیدن لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال و مهاجرت آنها به بافت‌ها می‌شود. عفونتهای باکتریایی و قارچی راجعه	موتاسیون‌های ژن کدکنندهٔ زنجیرهٔ β (CD18) از β_2 اینتگرین‌ها
نقص چسبندگی لکوسیت – نوع ۲	عدم بروز یا بروز کاهش‌یافته لیگاندهای لکوسیتی برای سلکتین‌های اندوتلیال E و P سبب اختلال در غلتیدن و مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها می‌شود؛ اختلال مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها؛ عفونتهای باکتریایی و قارچی راجعه	موتاسیون‌های ژن کدکنندهٔ ناقل نوع ۱ GDP – فوکوز که برای انتقال فوکوز به گلژی و الحاق آن به سیالیل لوئیس X که لیگاندی برای سلکتین‌ها می‌باشد، لازم است.
نقص چسبندگی لکوسیت – نوع ۳	نقص چسبندگی و مهاجرت لکوسیتی در ارتباط با نقص در فعال‌شدن وابسته به کموکاین اینتگرین	موتاسیون‌های در ژن کدکننده KINDLIN-3، یک پروتئین اسکلت سلولی که به فعال‌شدن اینتگرین مرتبط است.
سندرم چدیاک – هیگاشی	ادغام معیوب وزیکولی و اختلال در عملکرد لیزوزومها در نوتروفیلها، ماکروفاژها، سلولهای دندریتی، سلولهای کشنده طبیعی، سلول‌های T سیتوتوکسیک و بسیاری انواع سلول‌های دیگر؛ عفونتهای راجعه توسط باکتریهای چرکزا	موتاسیون در LYST که منجر به نقص در اگزوسیتوز گرانول ترشحی و عملکرد لیزوزومی می‌شود.
نقایص سلول NK	سلول‌های NK کاهش یافته یا فقدان آنها	موتاسیون‌هایی در ژن کد کننده فاکتور نسخه‌برداری GATA-2 و ژن کد کنندهٔ DNA هلیکاز MCM4
نقایص در انتقال سیگنال TLR	عفونت‌های مکرر به علت نقایص در انتقال سیگنال TLR و CD40 و تولید ناقص اینترفرون نوع ۱	موتاسیون‌هایی در TLR3، TRIF، TBK1، NEMO، UNC93B، MyD88، IκBα و IRAK4، فعال‌شدن NFκB را در پایین دست پذیرنده‌های شبه تول، تضعیف می‌کند.
استعداد مندلی به بیماری‌های مایکوباکتریایی	بیماری شدید توسط مایکوباکتری‌های محیطی غیر توبرکولوزی، BCG، سالمونلا و سایر باکتری‌های درون سلولی به وجود می‌آید	موتاسیون‌هایی در IL-12 p40، IL-12RB، IFNGR1، IFNGR2، STAT1، NEMO و ISG15

BCG, bacillus calmette-Guérin; IRAK4, IL-1 receptor-associated kinase 4; LYST, lysosomal trafficking protein; NEMO, NF-κB essential modulator

مانند استافیلوکوک مشخص می‌گردد، که معمولاً از اوان کودکی شروع می‌شود. عفونت تهاجمی با قارچ *آسپرژیلوس* منجر به مرگ می‌گردد. بسیاری از ارگانیسم‌هایی که به شکل ویژه‌ای در بیماران دچار CGD مشکل‌ساز هستند، کاتالاز تولید

می‌کنند که پراکسید هیدروژن میکروب‌کش را که به وسیله سلول‌های میزبان از رادیکال اکسیژن فعال سوپراکسید تولید شده است، تخریب می‌کنند. چون عفونت‌ها به وسیله فاگوسیت‌ها کنترل نمی‌شوند، سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی مزمن با واسطه سلول می‌گردند که منجر به فعال‌شدن ماکروفاژها با واسطه سلول‌های T و ایجاد گرانولوماهایی متشکل از ماکروفاژهای فعال شده که برای حذف میکروب تلاش می‌کنند می‌شوند. این تظاهر بافتی، اساس نامگذاری بیماری است. بیماری در زمان گذشته اغلب کشنده بوده است حتی اگر درمان آنتی‌بیوتیکی قوی صورت می‌گرفته است. اما امروزه به دلیل تشخیص زودتر بیماری و کنترل بهتر عفونت، پیش‌بینی آن به طور قابل توجهی بهبود یافته است.

سایتوکاین اینترفرون γ (IFN-γ)، نسخه‌برداری از ژن کدکننده PHOX-91 را افزایش می‌دهد و سایر اجزاء کمپلکس آنزیم PHOX را تحریک می‌نماید. بنابراین، سایتوکاین IFN-γ تولید سوپراکسید به وسیلهٔ نوتروفیل‌های CGD را تحریک می‌کند، به ویژه در مواردی که جزء کد کننده PHOX-91 سالم است ولی نسخه‌برداری از آن کاهش یافته است. اگر تولید سوپراکسید نوتروفیل به میزان تقریبی ۱۰٪ حد طبیعی برگردد، مقاومت در برابر عفونت تا حدود زیادی فزونی می‌یابد. در ایالات متحده درمان با IFN-γ در حال حاضر برای درمان CGD وابسته به X در برخی مراکز درمانی به کار می‌رود.

نقایص چسبندگی لکوسیت‌ها

نقایص چسبندگی لکوسیتی گروهی از اختلالات اتوزومی مغلوب هستند که از طریق نقص در مولکول‌های چسبان اندوتلیال و لکوسیتی به وجود می‌آیند. این بیماری‌ها با نقص لکوسیتی مخصوصاً نوتروفیل‌ها، در فراخوانی به مناطق عفونت مشخص می‌شوند که منجر به پریودونتیت (periodontitis) شدید و سایر عفونت‌های راجعه باکتریایی می‌شوند که در اوایل زندگی آغاز می‌شوند و با ناتوانی در تولید چرک مشخص می‌شوند. انواع مختلف نقایص چسبندگی لکوسیتی توسط موتاسیون‌های ژن‌های مختلف ایجاد می‌شوند.

- **نقص چسبندگی لکوسیت نوع ۱ (*Leukocyte adhesion deficiency type 1 [LAD-1]*)** یک بیماری اتوزومی مغلوب نادر است که با عفونت‌های باکتریائی و قارچی راجعه و اختلال در التیام زخم مشخص می‌شود. افتادن بند ناف (که به طور طبیعی در پی التهاب و ارتشاح نوتروفیلی انجام می‌شود) با تأخیر رخ می‌دهد و لکوسیتوز نیز شایع است. در این بیماران، بیشتر اعمال وابسته به چسبندگی لکوسیت‌ها نقص دارند که شامل چسبیدن به اندوتلیوم، تجمع و کموتاکسی نوتروفیل‌ها، فاگوسیتوز و سایتوتوکسی‌سیتهٔ با واسطهٔ نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T می‌باشند. اساس مولکولی این نقص، عدم یا کاهش بروز β_2 – اینتگرین‌ها (خانوادهٔ گلیکوپروتئین‌های هترودایمر CD18 و CD11) است که در نتیجهٔ موتاسیون‌های مختلف در ژن CD18 می‌باشد. β_2 اینتگرین‌ها شامل آنتی‌ژن وابسته به عملکرد لکوسیتی – ۱ (LFA-1 یا CD11aCD18)، Mac-1 (CD11bCD18) و p150,95 (CD11cCD18) می‌باشند. این پروتئین‌ها در چسبیدن لکوسیت‌ها به سایر سلول‌ها به ویژه سلولهای اندوتلیال و نیز اتصال لنفوسیتهای T به سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCs) شرکت می‌کنند (فصل ۳ را ببینید).
- **نقص چسبندگی لکوسیت نوع ۲ (*Leukocyte adhesion deficiency type 2 [LAD-2]*)** بیماری نادر دیگری است مشابه LAD-1 که در کودکان به همراه عفونت‌های راجعه و لکوسیتوز می‌باشد اما آنها همچنین نقایص تکاملی شدید نشان می‌دهند. LAD2 از فقدان سیالیل – لوئیس X (sialyl Lewis X) ناشی می‌شود که لیگاند کربوئیدراتی تتراساکاریدی بر سطح نوتروفیل‌ها و سایر لکوسیت‌ها است و برای اتصال آنها به سلکتین – E و سلکتین – P بر سطح اندوتلیوم فعال‌شده با سایتوکاین مورد نیاز می‌باشد (به فصل ۳ نگاه کنید) این نقص در اثر موتاسیون در ژن انتقال دهنده گوانوزین دی‌فسفات (GDP) فوکوز به وجود می‌آید که مسئول انتقال فوکوز به سیستم گلژی است و سبب نقص در سنتز سیالیل لوئیس X می‌شود. فقدان سیالیل لوئیس X منجر به اختلال در اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم، عدم غلتیدن لکوسیتی rolling و بنابراین نقص در فراخوانی لکوسیت‌ها به محل‌های عفونت، می‌شود. این

اختلال درفوکوزیلاسیون که در LAD-2 دیده می‌شود، در فنوتیپ گروه خونی بمبئی (Bombay) نیز شرکت می‌کند. که به علت نبود گلیکان فوکوزیلهٔ H که قسمت مرکزی آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی A، B و O را تشکیل می‌دهد رخ می‌دهد. از آنجا که LAD-2 چندین علامت بالینی غیرایمونولوژیک مرتبط با نقص در متابولیسم فوکوز دارد، این بیماری را نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون (CDG) نیز می‌نامند.

- **نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۳ *(LAD-3)*** بیماران مانند LAD-1، علائم بالینی نظیر عفونت‌های مکرر باکتریایی و تأخیر در افتادن بند ناف را نشان می‌دهند اما همچنین نقایص خونریزی دهندهٔ تهدیدکنندهٔ حیات که نیاز به انتقال خون را ایجاب می‌کند به دنبال نقص در تجمع پلاکت‌ها، هر چند که شمارش پلاکت‌های خون نرمال باشد، رخ می‌دهد. این نقص به دلیل ضعف مسیر سیگنال‌دهی درون به بیرون رخ می‌دهد که فعال‌سازی اینتگرین القاء شده به وسیله کموکاین راکه جهت اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم و تجمع پلاکتی لازم است، میانجی‌گری می‌کند (فصل ۳ را ببینید). در یک زیر رده از بیماران موتاسیون در ژن کدکننده KINDLIN3، یک پروتئین که به دم سیتوپلاسمی برخی از اینتگرین‌ها متصل می‌شود و در سیگنال‌رسانی دخالت دارد، بیماری می‌باشد.

نقص در سلول‌های NK و فاگوسیت‌ها

بیماران نادری به علت موتاسیون‌های اتوزومی غالب در ژن کدکننده فاکتور نسخه‌برداری GATA-2 فاقد سلول‌های NK هستند. فقدان فعالیت GATA-2 سبب کاهش جمعیت‌های پیش‌ساز در مغز استخوان و در نتیجه نقص سلول‌های NK و همچنین کاهش منوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B می‌شود. همچنین موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب در MCM4 (minichromosome maintencance complex component 4) که یک DNA هلیکاز است، سبب فقدان سلول‌های NK همراه با نارسایی آدرنال و تأخیر رشد می‌شود. موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب مؤثر بر CD16 (FcγRIIIA) که یک پذیرنده Fc است و ADCC را میانجیگری می‌کند، منجر به از دست رفتن عملکرد سلول NK می‌شود که اختلالاتی فراتر از فقدان فعالیت ADCC را دربر می‌گیرد. این که چرا CD16 به میزان وسیعی برای عملکرد سلول NK لازم است، مشخص نیست. بیماران عفونت‌های شدیدی با ویروس‌ها به ویژه خانواده‌های هرپس ویروس و پاپیلوماویروس را نشان می‌دهند.

سندرم چدیاک - هیگاشی (Chédiak-Higashi syndrome) یک بیماری اتوزومی مغلوب نادر است که با عفونت‌های راجعه به وسیلهٔ باکتری‌های چرکزا، آلبینیسم نسبی چشمی - جلدی (partial oculocutaneous albinism) و ارتشاح لنفوسیت‌های غیرسرطانی به اندام‌های مختلف مشخص می‌شود. نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های این بیماران دارای لیزوزوم‌های غول‌پیکر هستند. این بیماری در اثر موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده پروتئین LYST، به وجود می‌آید که جابجایی داخل سلولی لیزوزوم‌ها را تنظیم می‌کند. این موتاسیون‌ها سبب نقص در ادغام فاگوزوم - لیزوزوم در نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها (کاهش مقاومت در برابر عفونت)، نقص در ایجاد ملانوزوم در ملانوسیت‌ها (ایجاد آلبینیسم)، اختلالات لیزوزومی در سلول‌های سیستم عصبی (نقایص عصبی) و همچنین، پلاکت‌ها (اختلالات خونریزی‌دهنده) می‌شوند. لیزوزوم‌های غول‌پیکر موجود در نوتروفیل‌ها، در طول بلوغ این سلول‌ها از پیش‌سازهای میلوئیدی، به وجود می‌آیند. بعضی از این پیش‌سازهای نوتروفیلی، به صورت نابالغ می‌میرند که سبب لکوپنی متوسط می‌شود. در نوتروفیل‌های زنده مانده، ممکن است میزان آنزیم‌های لیزوزومی که وظیفهٔ نابود کردن میکروب‌ها را در حالت طبیعی دارند، کاهش یابد. این سلول‌ها از نظر کموتاکسی و فاگوسیتوز نیز دچار نقص هستند که باعث اختلال هرچه بیشتر در فعالیت میکروب‌کشی آنها می‌گردد. عملکرد سلول‌های NK در این بیماران، دچار نقص است که احتمالاً به علت اختلال در گرانول‌های سیتوپلاسمی است که پروتئین‌های واسطه سایتوتوکسیسیته را ذخیره می‌کنند. شدت نقص عملکردی لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTL)، در بین بیماران متغیر است. یک نژاد موش به نام موش بژ (beige mouse) یک موتاسیون در ژن هومولوگ موشی LYST را با خود حمل می‌کند و این موتاسیون با اختلال عملکرد سلول‌های NK و لیزوزوم‌های غول‌پیکر در لکوسیت‌ها همراه می‌باشد.

نقایص ارثی در مسیرهای پذیرنده شبه تول (Toll-like Receptor)، انتقال سیگنال NF-κB و اینترفرون نوع ۱

نقایص ارثی در پاسخ‌های وابسته به TLR، نادر هستند و سبب فنوتیپ‌های بالینی نسبتاً محدودی می‌شوند. موتاسیون در TLR3 ابتلا به انسفالیت‌های ناشی از هرپس سیمپلکس را به دنبال دارد. تقریباً همهٔ ویروس‌ها نظیر ویروس‌های DNA مثل هرپس ویروس‌ها، نسخه‌های RNA دورشته‌ای (dsRNA) تولید می‌کنند که توسط TLR3 شناسایی می‌شوند (فصل ۴ را ببینید). مسیر اصلی سیگنال‌رسانی پایین‌دست اغلب TLR ها و نیز پذیرندهٔ IL-1 (IL-1R)، آداپتور MyD88 و کینازهای IRAK-4 و IRAK-1 را درگیر می‌کند (فصل ۴ را ببینید)، و این مسیر منجر به القای سایتوکاین‌های پیش‌التهابی وابسته به NF-κB می‌شود. افراد دارای موتاسیون در MyD88 و IRAK4 در اوایل زندگی عفونت‌های شدید با باکتری‌های مهاجم به ویژه پنوموني پنوموکوکی را تجربه می‌کنند. عفونت‌ها در مراحل بعدی زندگی شدت کمتری خواهند داشت. مسیر انتقال سیگنال TLR3، پروتئین آداپتور TRIF را به جای MyD88 و TBK1، که یک سرین ترئونین کیناز است و در پایین دست TRIF عمل می‌کند، به کار می‌برد تا IRF3 و NF-κB را به شکل غیرمعمولی فعال کند. موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب در TRIF و اتوزومی غالب مؤثر بر لیگاز TRAF3 E3 همچنین سبب مستعد شدن به انسفالیت‌های ناشی از هرپس سیمپلکس می‌شود. موتاسیون‌های اتوزومی غالب ژن کد کننده TBK1 فنوتیپ مشابهی ایجاد می‌کنند. TLR های ۳، ۷، ۸ و ۹ اسیدهای نوکلئیک را شناسایی می‌کنند، در اندوزوم‌ها قرار گرفته‌اند و برای عملکرد خود به یک پروتئین به نام UNC93B (uncoordinated 93B) نیاز دارند. UNC93B یک پروتئین غشایی رتیکولوم اندوپلاسمیک است که با TLR های اندوزومال زمانی که در رتیکولوم اندوپلاسمیک ساخته می‌شوند، وارد واکنش می‌شود و به آنها کمک می‌کند که این TLR ها را به اندوزوم‌ها تحویل دهد. پروتئین UNC93B، همچنین برای سیگنال‌رسانی توسط TLR های اختصاصی اسید نوکلئیک ضروری است. موتاسیون‌های هتروزیگوت TLR3 و همچنین موتاسیون‌های هموزیگوت UNC93B سبب کاهش تولید اینترفرون نوع ۱ و همچنین افزایش استعداد ابتلا به انسفالیت‌های ناشی از هرپس سیمپلکس می‌شود.

سیگنال‌رسانی پایین‌دست TLR های اندوزومی منجر به ساخت و ترشح اینترفرون‌های نوع ۱ می‌شود که به پذیرنده‌های اینترفرون نوع ۱ متصل می‌شوند و فاکتور نسخه‌برداری STAT1 (signal trancducer and activator of transcription 1) را فعال می‌کنند. در بعضی بیماران، موتاسیون‌های STAT1 که منجر به از دست رفتن عملکرد آن می‌شوند، با عفونت‌های ویروسی شدید به ویژه انسفالیت ناشی از هرپس سیمپلکس مرتبط هستند. این یافته که موتاسیون در خود TLR3 یا در ژن‌هایی که روی استقرار و سیگنال‌رسانی TLR3 اثر می‌گذارد همگی باعث افزایش استعداد ابتلا به انسفالیت هرپس سیمپلکس می‌شود و نشان می‌دهد که تولید اینترفرون تیپ ۱ پایین‌دست در فعال شدن TLR3 و دفاع علیه این عفونت در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) تعیین کننده است. جالب است که بیماران دچار فرم حاد COVID-19 (و نه فرم خفیف‌تر بیماری) به طور متداول دارای موتاسیون‌هایی در TLR3 و ژن‌های پایین‌دست مرتبط با تولید اینترفرون تیپ I می‌باشند.

برخی از نقایص ایمنی در اثر اختلالاتی ایجاد می‌شوند که به صورت اختصاصی فعال شدن NF-κB را تحت تأثیر قرار می‌دهند. موتاسیون‌های نقطه‌ای در مهارکنندهٔ κB kinase γ یا (IKKγ) که به عنوان تنظیم کننده ضروری فاکتور هسته‌ای κB یا nuclear factor κB essential modulator (NEMO) نیز شناخته می‌شود و یک جزء از کمپلکس IκB kinase را کد می‌کند که برای فعال شدن NF-κB مورد نیاز است، در ایجاد وضعیت وابسته به X مغلوب به نام دیسپلازی اکتودرمال انهیدروتیک همراه با نقص ایمنی (anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency) یا EDA-ID مشارکت می‌کند. در این بیماری تمایز ساختارهای مشتق از اکتودرم، غیرطبیعی است و عملکرد ایمنی در تعدادی از مسیرها مختل است. پاسخ به سیگنال‌های TLR و همچنین سیگنال‌های CD40 محدود شده است. این بیماران از عفونت با باکتری‌های چرکزای کپسول‌دار به همان میزان پاتوژن‌های باکتریایی داخل سلولی شامل مایکوباکتریوم‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌هایی نظیر

پنوموسیستیس جیروسی (Pneumocystis jirovesi) (بحث بعدی در قسمت سندرم‌های هایپر IgM را ببینید)، رنج می‌برند.

نقایص مسیر IL-12/IFN-γ

IL-12 توسط سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح می‌شود و سیگنال‌رسانی IL-12R، ساخت IFN-γ توسط سلول‌های T یاریگر، سلول‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های NK را تحریک می‌کند (فصل ۴ و ۱۰ را ببینید). موتاسیون در ژن‌های کدکننده IL-12P40، زنجیره IL-12Rβ1 و هر دو زنجیره پذیرنده IFN-γ، همچنین برخی موتاسیون‌های STAT1 و IKKγ/NEMO منجر به افزایش استعداد ابتلا به گونه‌های **مایکوباکتریوم** محیطی (که اغلب مایکوباکتریای غیرمعمول (atypical) نامیده می‌شوند)، همانند **مایکوباکتریوم آویوم** (avium)، **مایکوباکتریوم کانزاسی** (kansasii) و **مایکوباکتریوم فورتویتوم** (fortuitum) می‌شود. اصطلاح استعداد مندلی به بیماری مایکوباکتریال MSDS یا Mendeling Susceptibility to Mycobacterial Disease برای این بیماری‌ها به کار برده می‌شود که در این بیماری‌ها افراد مستعد ابتلا به بیماری شدیدی می‌شوند که توسط مایکوباکتریوم‌های با حدت کمتر که در افراد سالم نمی‌تواند بیماری ایجاد کند و نیز باکتری‌های مختلف نظیر سالمونلا و قارچ‌ها و گونه‌های ویروسی و سایر پاتوژن‌های داخل سلولی، به وجود می‌آید.

نقایص تکامل طحال

تکامل طحال ممکن است به علت شرایط اتوزومی غالب (و گاهی اسپورادیک)، که تحت عنوان فقدان مادرزادی طحال (Isolated Congenital Asplenia) نامیده می‌شود، دچار اختلال گردد. در این بیماران موتاسیون‌های هتروزیگوت missense در NBX2.5 که یک فاکتور نسخه‌برداری را کد می‌کند یافت شده است. فقدان طحال ممکن است در اثر موتاسیون در ژن‌هایی ایجاد شود که قرارگرفتن اندام‌ها در سمت راست یا چپ بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بیماران مبتلا به فقدان مادرزادی طحال متناوباً دچار عفونت‌های شدید با باکتری‌های کپسول‌دار به ویژه **استرپتوکوک نومونیا** می‌شوند.

نقایص ایمنی مختلط شدید (Severe Combined Immunodeficiencies)

نقایص ایمنی که هم ایمنی هومورال و هم ایمنی با واسطه سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، به عنوان نقایص ایمنی مختلط شدید (SCID) نامیده می‌شوند (جدول ۳-۲۱). SCID معمولاً در نتیجه اختلال در تکامل لنفوسیت T که منجر به نقص در ایمنی سلولی با یا بدون نقص در بلوغ سلول B می‌گردد، ایجاد می‌شود. زمانی که مانعی در تکامل سلول‌های B وجود ندارد، نقص در ایمنی هومورال به علت عدم یاری سلول‌های T به وجود می‌آید.

بیماران مبتلا به SCID از عفونت‌های شدید تهدید کننده حیات شامل پنومونی منتژیت و باکتریمی رنج می‌برند. در میان خطرناک‌ترین ارگانیسم‌ها در زمینهٔ SCID، نوعی قارچ درون سلولی به نام پنوموسیستیس ژیرووسی (Pneumocystis jiroveci) وجود دارد که می‌تواند در بیماران SCID، پنومونی شدید ایجاد کند. بسیاری از ویروس‌ها در بیماران مبتلا به SCID، بیماری وخیم ایجاد می‌کنند. در کودکان سالم، عفونت آبله مرغان (واریسلا) به پوست و غشاهای مخاطی محدود می‌گردد و معمولاً این کودکان بعد از چند روز بهبود می‌یابند. اما در بیماران مبتلا به SCID، این عفونت گسترش می‌یابد و ریه‌ها، کبد و مغز را گرفتار می‌کند. سایتومگالوویروس (CMV) که در اکثریت افراد به صورت یک عفونت مخفی وجود دارد، در بیماران مبتلا به SCID ممکن است به راحتی از مادران مبتلا به SCID به نوزادان سرایت کرده و باعث بروز پنومونی کشنده در آنها گردد. عفونت‌های گوارشی در کودکان مبتلا به SCID شایع هستند، عموماً توسط روتاویروس‌ها، CMV، گونه‌های کریپتوسپوریدیوم و ژیاردیا لامبلیا به وجود می‌آیند و منجر به سوءجذب و اسهال مداوم می‌شوند.

همچنین در کودکان مبتلا به SCID ممکن است عفونت‌های ناشی از واکسن‌های زنده ضعیف شده گسترش یابد. این واکسن‌ها در کودکان با ایمنی طبیعی آسیب‌رسان نیستند. واکسن‌های آبله مرغان، سرخک، اوریون، سرخجه و روتاویروس واکسن‌های ویروسی زنده هستند و کودکان مبتلا به SCID ممکن است به وسیله این واکسن‌ها به عفونت‌های جدی ناشی از آنها مبتلا شوند.

در برخی بیماران مبتلا به SCID نوعی راش پوستی

جدول ۳-۲۱. نقایص ایمنی مختلط شدید

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم نقص
نقص در تکامل تیموس		
نقص در نقطه کنترل Pre-TCR	سلول‌های T کاهش یافته، سلول‌های B نرمال یا کاهش یافته، Ig سرمی کاهش یافته	موتاسیون در *CD45*، *CD3D*، *CD3E*، *ORAI1* (جزء شبکه CRAC)، STIM1
سندرم دی‌جورج	سلول‌های T کاهش یافته، سلول‌های B نرمال، Ig سرمی نرمال یا کاهش یافته	حذف 22q11، موتاسیون‌های فاکتور نسخه‌برداری T box-1 (TBX1)
نقص FoxN1	آپلازی تیموسی با نقص تکامل سلول T	موتاسیون مغلوب در FOXN1
نقص زنجیره TCRα	فقدان سلول T $\alpha\beta$ سلول T $\gamma\delta$ نرمال، عفونت‌های مکرر و خودایمنی	حذف اتوزوم مغلوب در ناحیه C زنجیرهٔ TCRα
نقص خروج سلول‌های T از تیموس و نقص سیگنال‌رسانی در سلول T	کاهش شدید تمامی سلول‌های T محیطی	موتاسیون‌هایی در RHOH و MST1
از دست رفتن گزینشی سلول‌های T $CD4^+$ و نقص سیگنال‌رسانی سلول T	کاهش سلول‌های T $CD4^+$	موتاسیون‌هایی در LCK و UNC119
سندرم لنفوسیت برهنه	نقص در بروز MHC کلاس II و نقص در سلول‌های T $CD4^+$. نقص در پاسخ‌های ایمنی سلولی و پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به T	نقص در فاکتورهای نسخه‌برداری تنظیم کننده بروز ژن MHC کلاس II از جمله CIITA، RFXANK، RFX5 و RFXAP
نقص MHC کلاس I	کاهش سطح MHC کلاس I، کاهش لنفوسیت‌های T $CD8^+$	موتاسیون در TAP1، TAP2 و TAPASIN
دیس‌ژنزی رتیکولار	سلول‌های T، B و میلوئیدی کاهش یافته	موتاسیون در AK2
نقایص در مسیرهای اضطراری نوکلئوتیدی		
نقص ADA	کاهش پیشرونده سلول‌های T، B و NK، کاهش Ig سرمی	موتاسیون‌هایی در ژن ADA، منجر به تجمع متابولیت‌های سمی در لنفوسیت‌ها می‌شود
نقص PNP	کاهش پیشرونده سلول‌های T، B و NK، کاهش Ig سرمی	موتاسیون‌هایی در ژن PNP، منجر به تجمع متابولیت‌های سمی در لنفوسیت‌ها می‌شود
نقایص در انتقال سیگنال سایتوکاینی		
SCID وابسته به X	کاهش شدید سلولهای T؛ افزایش یا طبیعی‌بودن سلولهای B، کاهش Ig سرمی	موتاسیون‌هایی در ژن زنجیرهٔ γ مشترک پذیرندهٔ سایتوکاینی، اختلال در تکامل سلول T به علت فقدان سیگنالهای مشتق از IL-7
فرم‌های اتوزوم مغلوب	کاهش شدید سلول‌های T، افزایش یا طبیعی‌بودن سلول‌های B، کاهش Ig سرمی	موتاسیون‌هایی در IL7RA، JAK3
نقایص در نوترکیبی V(D)J		
نقص RAG1 یا RAG2*	سلول‌های T و B کاهش یافته؛ Ig سرمی کاهش یافته؛ فقدان یا نقص سلول‌های T و B	نقص مرحله شکستگی (cleavage) در نوترکیبی V(D)J، موتاسیون در RAG1 یا RAG2
نقص ترمیم شکستگی DNA دورشته‌ای	سلول‌های T و B کاهش یافته، Ig سرمی کاهش یافته، فقدان یا نقص سلول‌های T و B	اختلال در جداشدن نواحی سنجاق سری حین نوترکیبی V(D)J، موتاسیون در ARTEMIS، DNA-PKcs، CERNUNNOS، LIG4، NBS1، MRE11، ATM

* موتاسیون‌های هیپومورفیک در ژن‌های RAG و ARTEMIS می‌توانند در ایجاد سندرم Omenn شرکت کنند.

ADA, adenosine deaminase; AK2, adenylate kinase 2; ATM, ataxia-telangiectasi mutated; CRAC, calcium release activated channel; DNA-dependent protein kinase catalytic subunit; ILG-4, DNA ligase 4; MRE11, meiotic recombination homologue 11; NBS1, Nijmegen breakpoint syndrome 1; PNP, purine nucleoside phosphorylase

مزمن ایجاد می‌گردد که معمولاً با عفونت اشتباه می‌شود. این راش در حقیقت بر اثر واکنش پیوند علیه میزبان به وجود می‌آید که در آن سلول‌های T مادری وارد بدن جنین می‌شوند ولی پس زده نمی‌شوند (زیرا جنین فاقد سیستم ایمنی کاراست) و علیه آنتی‌ژن‌های آلوژنیک پدری در بافت‌های نوزاد واکنش می‌دهند.

موتاسیون در ژن‌های درگیر در مراحل مختلف تکامل لنفوسیتی ممکن است سبب SCID شوند (شکل ۱-۲۱). فرایند بلوغ لنفوسیت‌های T و B از سلول‌های بنیادی خونساز تا لنفوسیت‌های متعهد عملکردی بالغ شامل تکثیر پیش‌تازهای لنفوسیتی، بازآرایی ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی و انتخاب سلول‌های با خصوصیات مفید می‌باشد (فصل ۸ را ببینید). نقایص در بسیاری از این مراحل در اشکال مختلف SCID توصیف شده‌اند شامل نقص در تکامل تیموس، متابولیسم پورین و سیگنال‌رسانی سایتوکاین‌ها. حدود ۵۰٪ از SCID ها اتوزومی مغلوب هستند، بقیه X-linked می‌باشند.

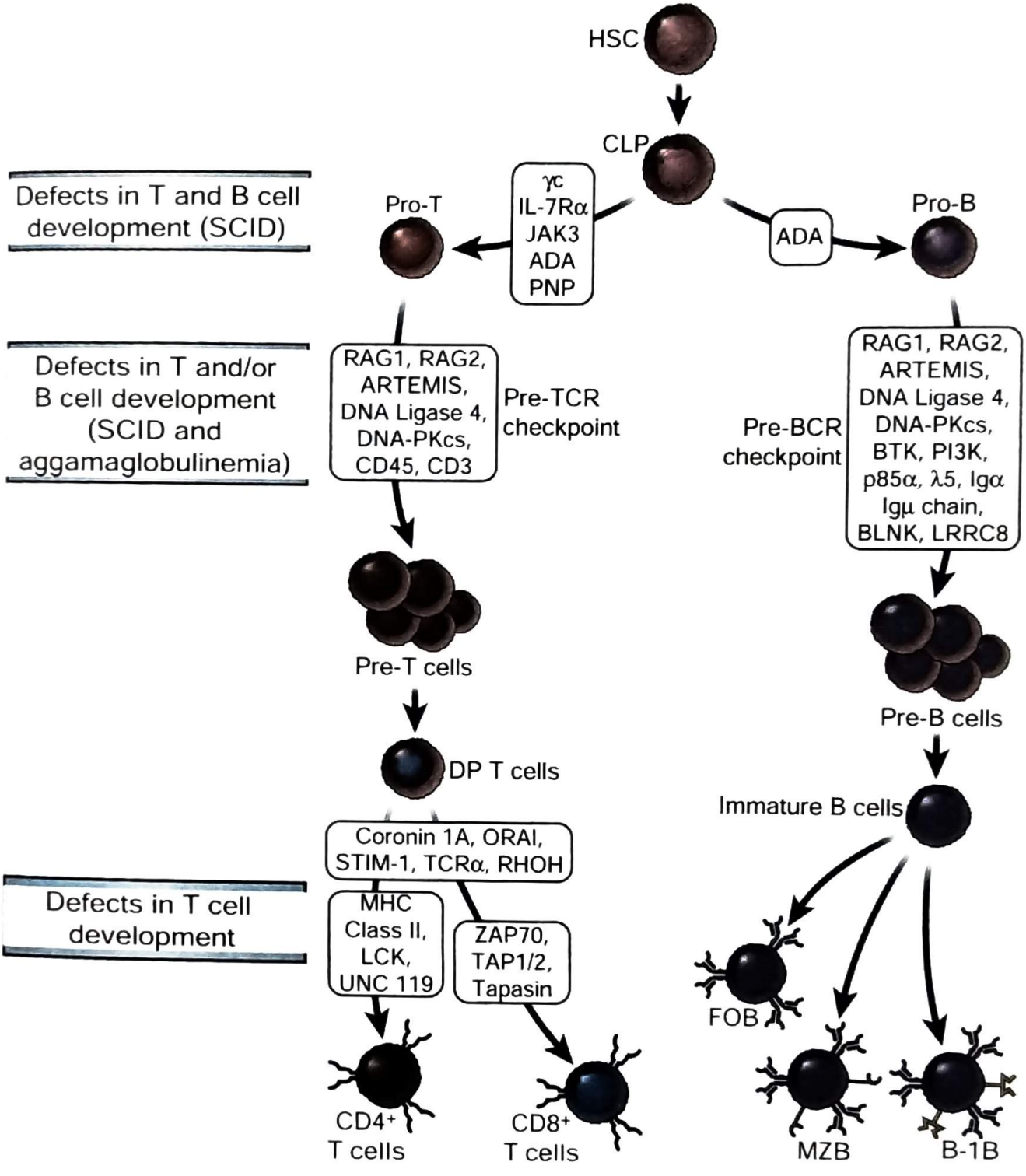
SCID وابسته به X

SCID وابسته به X به علت وقوع موتاسیون در ژن کدکنندهٔ زنجیرهٔ γ مشترک (γc) به وجود می‌آید که در پذیرنده‌های سایتوکاینی نظیر IL-2، IL-4، IL-7، IL-9 و IL-15 مشترک است (به فصل ۷ نگاه کنید). SCID وابسته به X با اختلال در بلوغ سلول‌های T و NK همراه با کاهش شدید تعداد سلول‌های T بالغ و سلولهای NK مشخص می‌شود، در حالی که تعداد سلول‌های B معمولاً طبیعی یا افزایش یافته می‌باشد. این بیماری به علت ناتوانی سایتوکاین لنفوسیت‌ساز IL-7 در تحریک رشد تیموسیت‌های نابالغ می‌باشد زیرا این سایتوکاین از همان زنجیرهٔ γc برای انتقال سیگنال استفاده می‌کند. نقص ایمنی هومورال در این بیماری به فقدان یاری سلول‌های T در تولید آنتی‌بادی نسبت داده می‌شود. علاوه بر این، پذیرندهٔ IL-15 که برای تکامل سلولهای NK مورد نیاز است، نیز از زنجیرهٔ γc برای انتقال سیگنال استفاده می‌کند و فقدان عملکرد IL-15 مسئول کاهش سلولهای NK می‌باشد.

زنان هتروزیگوت معمولاً از نظر فنوتایپ جزء ناقلین طبیعی محسوب می‌شوند ولی مردانی که کروموزوم X غیرطبیعی را به ارث می‌برند، بیماری را بروز می‌دهند. چون سلول‌های در حال تکامل جنس مؤنث به طور تصادفی یکی از کروموزوم‌های X خود را غیرفعال می‌کنند، در نتیجه در یک زن ناقل، آلل طبیعی کدکنندهٔ پروتئین γc کارا در نیمی از پیش‌سازهای لنفوسیتی بارز نخواهد شد. این سلول‌ها نمی‌توانند تکامل پیدا کنند و در نتیجه تمام لنفوسیت‌های بالغ در یک زن ناقل، کروموزوم X یکسانی (حامل آلل موتاسیون یافته) را غیرفعال کرده‌اند. برعکس، نیمی از سلول‌های غیرلنفاوی یکی از کروموزوم‌های X خود و نیمی، کروموزوم X دیگر را غیرفعال می‌کنند. بنابراین با مقایسهٔ غیر فعال‌شدن کروموزوم X در سلول‌های لنفاوی و غیر لنفاوی گاهی می‌توان ناقلین آلل موتاسیون یافته را شناسائی کرد. همانطوری که در قسمت بعدی شرح داده خواهد شد، استفاده غیر تصادفی از کروموزوم‌های X در لنفوسیت‌های بالغ، مشخصه زنان ناقل سایر موتاسیون‌های ژنی وابسته به X که تکامل لنفوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، نیز می‌باشد که بعداً بحث خواهد شد.

نقص ADA و سایر اشکال SCID در اثر نقایص در متابولیسم نوکلئوتیدها

شایعترین علت SCID اتوزومی مغلوب، نقص یک آنزیم به نام آدنوزین دآمیناز (ADA) است که به علت موتاسیون‌هایی در ژن ADA به وجود می‌آید. ADA در مسیر اضطراری (salvage) سنتز پورین وارد عمل می‌شود و دآمینه‌شدن غیرقابل برگشت آدنوزین و ۲′-داکسی آدنوزین را به ترتیب به اینوزین و ۲′ - داکسی اینوزین کاتالیز می‌کند. نقص آنزیم منجر به تجمع داکسی آدنوزین و پیش‌سازهای آن یعنی S - آدنوزیل هوموسیستئین و داکسی - آدنوزین تری‌فسفات (dATP) می‌گردد. اثرات سمی متعددی نظیر مهار ساخت DNA به این محصولات فرعی نسبت داده می‌شوند. اگرچه ADA در بسیاری از انواع سلول‌ها وجود دارد، ولی لنفوسیت‌های در حال تکامل در مقایسه با سایر انواع سلول‌ها کارائی چندانی در تجزیهٔ dATP به ۲′ - داکسی آدنوزین ندارند و در نتیجه بلوغ لنفوسیت‌ها به نقص ADA بسیار حساس می‌باشد. سایر خصوصیات بیماری می‌توانند شامل کَری، اختلالات مفاصل غضروفی دنده‌ای (کوستوکوندرال)، آسیب کبدی و اختلالات رفتاری باشند.



شکل ۱-۲۱. نقایص ایمنی حاصل از نقص در بلوغ سلول‌های B و T. نقایص ایمنی اولیه که بر اثر نقایص ژنتیکی در بلوغ لنفوسیت‌ها حاصل می‌شوند، نشان داده شده‌اند. ژن‌های کد کنندهٔ پروتئین‌های نشان داده شده در بیماران نقص ایمنی دچار جهش می‌باشند. این نقایص ممکن است تنها تکامل سلول‌های T یا B یا هر دو را تحت تأثیر قرار دهند.

These defectsmay affect T cell maturation alone, B cell mutation alone. ADA, Adenosine deaminase, B-1B, B-1 B cells; BCR, B cell receptor, CLP, common lymphoid progenitor; DP, double-positive, FOB, follicular B cells, HSC, hematopoietic stem cell, IL, interleukin, MHC, major histocompatibility complex; MZB: marginal zone B cells; PNP, purine nucleoside phosphorylase; SCID, severe combined immunodeficiency.

نقص ADA باعث کاهش تعداد سلول‌های B و T می‌شود؛ شمارش لنفوسیتی در هنگام تولد طبیعی است ولی به طور خطرناکی در نخستین سال زندگی کاهش می‌یابد. در تعداد اندکی از بیماران، تعداد سلول‌های T تقریباً طبیعی است ولی این سلول‌ها در پاسخ به تحریکات آنتی‌ژنی تکثیر نمی‌یابند.

نوع اتوزومی مغلوب نادرتری از SCID به علت نقص آنزیمی به نام پورین نوکلئوزید فسفوریلاز (PNP) به وجود می‌آید که در کاتابولیسم پورین شرکت می‌نماید. PNP تبدیل اینوزین به هایپوگزانتین وگوانوزین به گوانین را کاتالیز می‌کند و نقص آن منجر به تجمع داکسی گوانوزین و داکسی گوانوزین تری‌فسفات می‌گردد که اثرات سمی بر روی لنفوسیت‌های نابالغ به ویژه سلول‌های T دارند. آنمی همولیتیک خودایمن و تخریب نورولوژیک پیشرونده نیز از خصوصیات بیماری هستند.

یک شکل مخصوصاً شدید SCID در یک بیماری به نام **دیس‌ژنزی رتیکولار** دیده می‌شود. این اختلال نادر با عدم حضور لنفوسیت‌های B و T و بیشتر سلول‌های رده میلوئید نظیر گرانولوسیت‌ها مشخص می‌شود و به علت یک نقص در تکامل پیش‌تازهای لنفوئید و میلوئید است. این بیماری اتوزومی مغلوب به علت یک موتاسیون در ژن *آدنیلات کیناز ۲* **(AK2)** ایجاد می‌شود. پروتئین AK2، سطح آدنوزین دی‌فسفات را تنظیم می‌کند و در غیاب AK2، افزایش آپوپتوز در پیش‌سازهای لنفوئیدی و میلوئیدی دیده می‌شود.

موتاسیون‌های اتوزومال مغلوب در اجزای انتقال سیگنال سایتوکاینی

تعدادی از بیماران مبتلا به یک بیماری که از نظر بالینی مشابه SCID وابسته به X هستند، الگوی توارث اتوزومی مغلوب را نشان می‌دهند. این بیماران موتاسیون‌هایی در زنجیره α پذیرنده IL-7 یا کیناز JAK3 دارند که این کیناز با زنجیرهٔ γc در ارتباط می‌باشد و برای انتقال سیگنال توسط این پذیرنده مورد نیاز است (به فصل ۷ نگاه کنید). بیماران با موتاسیون‌های ژن کدکننده زنجیرهٔ IL-7Rα، یک نقص در تکامل سلول T دارند اما تکامل سلول NK در آنها طبیعی است، زیرا سیگنال‌رسانی IL-15 تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد و تعداد سلول‌های B نیز طبیعی می‌باشد.

نقص ایمنی مختلط شدید در اثر نقایصی در نوترکیبی V(D)J و سیگنال‌رسانی نقطه کنترل pre-TCR

فقدان نوترکیبی V(D)J منجر به نقص در بروز Pre-T cell receptor (pre-TCR) و Pre-B cell receptor (pre-BCR) و توقف در تکامل سلول T و B می‌شود.

موتاسیون‌هایی در ژن‌های RAG1 یا RAG2 (که محصولات پروتئینی آنها مرحلهٔ شکستگی را در جریان نوترکیبی V(D)J میانجی‌گری می‌کنند) یا ژن ARTEMIS، که اندونوکلئازی را کد می‌کند که نواحی سنجاق سری انتهای کدکننده (coding-end hairpins) را حین نوترکیبی V(D)J جدا می‌کند، همگی منجر به نقص نوترکیبی V(D)J می‌شوند. این بیماری‌ها نادر هستند، اما درصد زیادی از اشکال اتوزومی مغلوب SCID را تشکیل می‌دهند. عملکرد این ژن‌ها در فصل ۸ بحث شده‌اند. در کودکان دارای این موتاسیون‌ها، لنفوسیت‌های T و B وجود ندارند و ایمنی به شدت تضعیف شده است. موتاسیون‌ها در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در ترمیم شکست دورشته‌ای/ اتصال انتهاهای غیرهمسان DNA نیز، به علت نقایص بازآرایی V(D)J، منجر به SCID می‌شوند. آنها شامل ژن‌های کدکننده زیرواحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA (DNA-PK) و DNA لیگاز ۴، می‌باشند. نقایص ژنتیکی در این فرآیند اتصال انتهایی نیز منجر به افزایش حساسیت سلولی به تابش اشعه می‌شود و می‌تواند منجر به سایر تظاهرات همانند میکروسفالی، بدشکلی‌های صورت و تکامل ناقص دندانی شود.

اگرچه بیشتر اشکال اتوزومی مغلوب SCID به موتاسیون‌هایی در ADA، RAG1، RAG2 و ARTEMIS مربوط هستند، اشکال دیگر این سندرم در اثر موتاسیون‌هایی در ژن‌های کدکننده CD45 فسفاتاز (که تنظیم‌کننده مثبت کینازهای خانواده SRC همانند FYN، LCK و LYN می‌باشند) و موتاسیون‌هایی در زنجیره‌های δ یا ε از CD3 یا در زنجیرهٔ ζ مرتبط با CD3 ایجاد می‌شوند. این موتاسیون‌ها باعث اختلال در سیگنال‌رسانی pre-TCR می‌شود که منجر به توقف در تکامل سلول T $\alpha\beta$ می‌شوند.

یک نقص اختصاصی در تکامل سلول‌های T$\alpha\beta$ که تظاهر بالینی آن به فرم عفونت‌های راجعه ویروسی می‌باشد،

در اثر موتاسیون‌های هموزیگوت ژن کد کننده ناحیه ثابت زنجیره α پذیرنده سلول T (TCRα) ایجاد می‌شود. افرادی که تحت تأثیر این موتاسیون قرار می‌گیرند، افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌هایی مانند واریسلا زوستر مزمن و عفونت‌های EBV، همچنین خودایمنی و آتوپی را نشان می‌دهند. علائم کلینیکی شامل ائوزینوفیلی، ویتیلیگو، اکزما، آلوپسی areata، آنمی همولیتیک اتوایمن می‌باشد. عدم تنظیم (dysregulation) ایمنی، ممکن است بازتابی از فقدان سلول‌های T تنظیمی باشد. تنها سلول‌های T که در نوزادان مبتلا به این بیماری وجود دارند، سلول‌های $\gamma\delta$T هستند.

موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب در LCK که یک تیروزین کیناز مورد نیاز در سیگنال‌رسانی Pre-TCR و TCR را کد می‌کند، در SCID همراه با نقص سلول T، فقدان سلول‌های T تنظیمی، عفونت‌های مکرر و ویژگی‌های عدم تنظیم ایمنی (immune dysregulation) مشارکت نیز می‌کند.

موتاسیون‌های هایپومورفیک (که تنها به طور نسبی عملکرد را کاهش می‌دهند) در ژن‌های RAG یا در ARTEMIS، علت ایجاد یک بیماری به نام **سندرم اومن** (Omenn's syndrome) هستند که با تولید کاهش یافته سلول‌های B و T، نقص ایمنی و تظاهرات اتوایمنی و آلرژی مشخص می‌گردند. سندرم اومن از نظر فنوتیپی با SCID بسیار متفاوت است از آن جهت که موتاسیون‌ها در ژن‌های مشابه بسیار شدیدتر هستند. زیرا در این سندرم نقص ایمنی با فعال‌شدن بیش از حد ایمنی و خودایمنی همراه است. گرچه مکانیسم دخیل در ایجاد پاسخ بیش از حد سیستم ایمنی در این بیماری نامشخص است، این موضوع ممکن است در نتیجه پایین بودن غیرطبیعی نسبت سلول‌های T تنظیمی به سلول‌های T مجری یا در مواردی در اثر کاهش بازآرایی V(D)J و نقص در ویرایش پذیرنده در سلول‌های B نابالغ ایجاد شود. SCID به دلیل از دست رفتن کامل عملکرد RAG و سندرم اومن به دلیل از دست رفتن تنها بخشی از عملکرد آن رخ می‌دهد، این موضوع نشان می‌دهد که چگونه شدت نقص در یک ژن مشترک می‌تواند تا حد زیادی بر فنوتیپ اثر بگذارد.

سندرم دی‌جرج (DiGeorge syndrome) و سایر اشکال SCID به علت نقص در تکامل اپی‌تلیوم تیموسی

نقص کامل یا نسبی تکامل اولیه تیموسی می‌تواند موجب اختلال در بلوغ سلول T گردد. شایع‌ترین نقص در تکامل تیموسی مرتبط با SCID، در کودکان مبتلا به **سندرم دی‌جرج** دیده می‌شود. این نقص انتخابی سلول T به علت نقص در تکامل تیموس و غدد پاراتیروئید، همچنین سایر ساختارهایی که از کیسه سوم و چهارم حلقی در طی زندگی جنینی تکامل می‌یابند، ایجاد می‌شود. بیماری به واسطهٔ نقص ایمنی که به دلیل هیپوپلازی یا عدم حضور (agenesis) تیموس که منجر به نقص در بلوغ سلول T و نقص ایمنی سلولی می‌گردد، عدم حضور غدد پاراتیروئید که موجب هومئوستاز غیرطبیعی کلسیم و انقباض عضلانی (تتانی) می‌گردد، تکامل غیرطبیعی عروق بزرگ و بدشکلی‌های صورت، مشخص می‌شود. بیماران مختلف درجات متغیری از این اختلالات را نشان می‌دهند. بیماری اکثراً به دلیل یک حذف در کروموزوم 22q11 ایجاد می‌شود. یک رده موشی که نقص مشابهی در تکامل تیموسی دارد، دارای یک موتاسیون در ژن کدکننده یک فاکتور نسخه‌برداری به نام T-box1 (TBX1) است که در ناحیه حذف شده در سندرم دی‌جرج قرار دارد. این احتمال وجود دارد که نقص ایمنی همراه با سندرم دی‌جرج تا حدودی می‌تواند با حذف ژن TBX1 توجیه شود.

در این سندرم، لنفوسیت‌های T خون محیطی وجود ندارند یا تعداد آنها به صورت قابل توجهی کاهش یافته است و این سلول‌ها به فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول T یا واکنش‌های مختلط لکوسیتی پاسخ نمی‌دهند. سطوح آنتی‌بادی معمولاً طبیعی هستند اما ممکن است در بیماران مبتلا به نوع شدید، کاهش یابند. همانند سایر نقایص شدید سلول T، بیماران مستعد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریال، ویروسی و قارچی هستند. نقص ایمنی همراه با سندرم دی‌جرج می‌تواند با پیوند جنینی تیموس یا پیوند مغز استخوان تصحیح شود. با این وجود، معمولاً این درمان لازم نیست، زیرا عملکرد سلول T با افزایش سن در گروه بزرگی از بیماران مبتلا به این سندرم بهبود می‌یابد و معمولاً تا سن ۵ سالگی طبیعی می‌شود. بهبود با افزایش سن احتمالاً به دلیل

حضور قسمتی از بافت تیموسی یا مناطق خارج تیموسی می‌باشد که هنوز ناشناخته مانده‌اند و عملکرد بلوغ سلول T را به عهده می‌گیرند. همچنین این احتمال وجود دارد که در این بیماران با افزایش سن، بافت تیموسی در مناطق اکتوپیک شکل گیرد (مناطق غیر از مکان طبیعی آن).

موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب FoxN1 در گروه کوچکی از بیمارانی که با SCID، آلوپسی (از دست دادن مو) و دیستروفی ناخن تظاهر می‌یابند، توصیف شده‌اند FoxN1 یک فاکتور نسخه‌برداری از خانواده سرچنگالی‌ها (Forkhead) است که برای تکامل اولیه تیموسی و ساختارهای اکتودرمی نیاز است. موش‌های Nude که به طور گسترده در تحقیقات ایمنی‌شناسی استفاده می‌شود، به دلیل موتاسیون در همین ژن فاقد تیموس و مو هستند.

جدا از نقص اولیه تیموسی نقص در ژن‌های تنظیم کننده خروج سلول‌های T از تیموس همچنین می‌تواند موجب SCID شود. یک نقص نادرتر در تیموس توصیف شده است که در آن یک موتاسیون در CORONIN1A دخالت دارد. این ژن پروتئینی را کد می‌نماید که اسکلت سلولی اکتین (actin) را تنظیم می‌کند. عدم حضور CORONIN-1A عملکردی منجر به نقص در خروج سلول‌های T بالغ از تیموس می‌شود. موتاسیون‌های هموزیگوت ژن MST1، که سرین ترئونین پروتئین کیناز را کد می‌کند، سبب از بین رفتن سلول‌های T بکر در گردش خون و ناتوانی سلول‌های T در مهاجرت از تیموس می‌شود. بیماران عفونت‌های مکرر باکتریال و ویروسی نشان می‌دهند و در تعدادی از آنها، لنفوماهای ناشی از ویروس اپشتین بار (EBV) گسترش می‌یابد. در بعضی بیماران epidermodysplasia verruciformis ایجاد می‌شود که به فرم زگیل‌های آلوده به HPV و کارسینومای پوستی تظاهر می‌یابد. MST1 نقش‌های متعددی در تکثیر، بقا و مهاجرت سلولی ایفا می‌کند. هر چند که نقص عمده در مهاجرت سلول‌های T از تیموس است، در بعضی بیماران نقایص ایمنی هومورال نیز وجود دارد که به صورت کاهش تعداد سلول‌های B و هیپوگاماگلبولینمی ظاهر می‌شود.

سندرم لنفوسیت برهنه و سایر نقایص در گزینش مثبت سلول T

تولید سلول‌های T یگانه مثبت $CD4^+$ و $CD8^+$ از تیموسیت‌های دوگانه مثبت به گزینش مثبت و فرآیندهای تعهد رده‌ای بستگی دارد. موتاسیون‌های ارثی اختصاصی در ژن‌هایی که فرآیند گزینش مثبت را تنظیم می‌کنند، مانع تکامل سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ می‌شود.

نقص کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس II که **سندرم لنفوسیت برهنه (bare lymphocyte syndrome)** نیز نامیده می‌شود، یک گروه ناهمگون نادر از بیماری‌های اتوزومی مغلوب است که بیماران مبتلا، مولکول‌های HLA-DP، HLA-DQ یا HLA-DR را بر روی لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی خود بروز نمی‌دهند یا میزان بروز آنها اندک می‌باشد و نیز توانائی بروز مولکول‌های MHC کلاس II در پاسخ به IFN-γ را ندارند. آنها دارای میزان طبیعی یا اندکی کاهش یافته از مولکول‌های MHC کلاس I هستند. اکثر موارد سندرم لنفوسیت برهنه به موتاسیون‌هائی در ژن‌های کدکنندهٔ پروتئینهای مورد نیاز برای تنظیم نسخه‌برداری MHC کلاس II نسبت داده می‌شود. برای نمونه، موتاسیون‌های فاکتور نسخه‌برداری RFX5 که به طور ذاتی بروز می‌کند یا فعال‌کنندهٔ نسخه‌برداری القاء شده توسط IFN-γ یعنی CIITA، منجر به کاهش بروز MHC کلاس II می‌شوند. ناتوانی در عرضهٔ آنتی‌ژن باعث اختلال در گزینش مثبت سلول‌های T در تیموس همراه با کاهش تعداد سلول‌های $CD4^+$ T بالغ و فعالسازی ناقص سلول‌های $CD4^+$ نجات یافته در بافت‌های محیطی می‌گردد. افراد مبتلا دچار اختلال در پاسخ‌های DTH و پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T هستند. بیماری در سال اول زندگی بروز می‌کند و اگر با پیوند مغز استخوان درمان نشود، معمولاً کشنده است.

موارد اتوزومی مغلوب نقایص MHC کلاس I گزارش شده‌اند و با کاهش تعداد و عملکرد سلول‌های $CD8^+$ T مشخص می‌شوند. در برخی موارد، عدم توانائی در بروز مولکول‌های MHC کلاس I به علت وقوع موتاسیون‌هائی در ژن کدکنندهٔ زیرواحد *TAP1* یا *TAP2* از کمپلکس TAP (انتقال‌دهندهٔ مرتبط با پردازش آنتی‌ژن) می‌باشد. TAP در

حالت طبیعی پپتیدها را از سیتوزول به درون شبکهٔ اندوپلاسمی منتقل می‌کند جایی که آنها بر روی مولکول‌های MHC کلاس I بارگیری می‌شوند (به فصل ۶ نگاه کنید). از آنجایی که مولکول‌های MHC خالی (بدون اتصال به پپتید) در داخل سلول تجزیه می‌شوند، در بیماران مبتلا به نقص *TAP*، مولکول‌های MHC کلاس I بر سطح سلول‌ها کاهش می‌یابند، فنوتایپی که بسیار شبیه به موش‌های حذف ژن شدهٔ tap می‌باشد. این بیماران به جای عفونت‌های ویروسی، عمدتاً از ضایعات پوستی گرانولوماتوز نکروز دهنده و از عفونت‌های باکتریائی دستگاه تنفسی رنج می‌برند که با توجه به اینکه وظیفهٔ اصلی سلول‌های $CD8^+$ T دفاع بر علیه ویروس‌ها می‌باشد، بسیار تعجب‌آور به نظر می‌رسد. یک نقص مشابه در بروز MHC کلاس I، در بیماران با موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده پروتئین TAPASIN مشاهده شده است که برای سوار کردن پپتید منتقل شده به شبکهٔ اندوپلاسمی بر روی مولکول MHC کلاس I تازه ساخته شده، مورد نیاز است (به فصل ۶ نگاه کنید).

بیماران با نقص ZAP-70 یک نقص تعهد رده‌ای دارند که منجر به کاهش سلول‌های $T CD8^+$ می‌شود اما تعداد سلول‌های $T CD4^+$ نرمال است، دلیل این از دست‌دادن اختصاصی مشخص نیست. با این که تکامل سلول‌های $T CD4^+$ یا مهاجرت آنها به محیط کاهش نیافته است، این سلول‌ها نمی‌توانند به طور طبیعی هنگامی که با آنتی‌ژن روبرو می‌شوند، تکثیر یابند.

SCID در اثر نقص در فعال‌شدن سلول T

شکل نادر دیگری از SCID به علت یک موتاسیون در ژن کدکننده ORAI1 که جزئی از کانال CRAC (calcium release- activated calcium) است، ایجاد می‌شود (به فصل ۷ نگاه کنید). سیگنال‌رسانی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سبب فعال‌شدن ایزوفرم γ از فسفولیپاز C ($PLC\gamma$) و رهاشدن یون‌های کلسیم وابسته به اینوزیتول تری‌فسفات (IP3) از رتیکولوم اندوپلاسمیک و میتوکندری می‌شود (به فصل ۷ نگاه کنید). کلسیم آزادشده به وسیله کانال‌های CRAC که جریان کلسیم از خارج سلول به داخل را تسهیل می‌کنند، دوباره ذخیره می‌شود. این فرآیند برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها ضروری است و در سلول‌های دارای ORAI1 موتانت، مختل است. یک فنوتیپ مشابه در بیماران با موتاسیون‌های STIM1 مشاهده می‌شود که یک پروتئین رتیکولوم اندوپلاسمیک را کد می‌کند. این پروتئین عدم حضور ذخایر کلسیم را حس می‌کند و در بازکردن کانال CRAC مشارکت می‌کند. بیماران با موتاسیون‌های ORAI1 و STIM1، نقصی در تکامل سلول T نشان نمی‌دهند اما سلول‌های T آنها نمی‌توانند درست فعال شوند.

نقایص آنتی‌بادی: نقص در تکامل و فعال‌شدن سلول B

در حالی که نقایص موجود در تکامل سلول T یا تکامل سلول T و B عامل ایجاد فنوتیپ SCID می‌باشند، بیشتر نقایص مشخص شده سلول‌های B سبب اختلالاتی می‌شوند که اختلال اولیه آنها، تولید آنتی‌بادی است (جدول ۴-۲۱). برخی از این اختلالات در اثر نقایص تکامل سلول B (شکل ۱-۲۱ را ببینید) و بقیه در اثر فعال‌شدن غیرطبیعی سلول B و ساخت آنتی‌بادی (شکل ۲-۲۱) ایجاد می‌شوند. در یک زیرگروه از سندرم‌های هایپر IgM که بعداً توضیح داده می‌شود، نقایص آنتی‌بادی با نقایصی در فعال‌شدن ماکروفاژ و APC همراه می‌شوند که در نتیجه سبب ضعف ایمنی با واسطه سلولی می‌شود.

آگاماگلبولینمی وابسته به X: نقص در انتقال سیگنال Pre-BCR وابسته به X

آگاماگلبولینمی وابسته به X که به نام آگاماگلبولینمی بروتون (Bruton's agammaglobulinemia) نیز نامیده می‌شود، در اثر موتاسیون‌ها یا حذف‌هایی در ژن کدکننده یک آنزیم به نام تیروزین کیناز بروتون (Btk) ایجاد می‌شود که منجر به عدم بلوغ سلول‌های B بعد از مرحله pre-Bcell در مغز استخوان می‌شود (شکل ۱-۲۱ را ببینید). این بیماری همان طوری که از نامش پیداست، با فقدان آنتی‌بادی (گاماگلبولین) در خون مشخص می‌شود. این بیماری یکی از شایعترین نقایص ایمنی مادرزادی است و نمونهٔ مشخصی از اختلال در بلوغ سلول‌های B می‌باشد. Btk در روند انتقال سیگنال از طریق pre-BCR که برای بقاء و تمایز سلول‌های Pre-B مورد نیاز می‌باشد، دخالت دارد (به فصل ۸ نگاه کنید). در زنان ناقل این بیماری، تنها سلول‌های

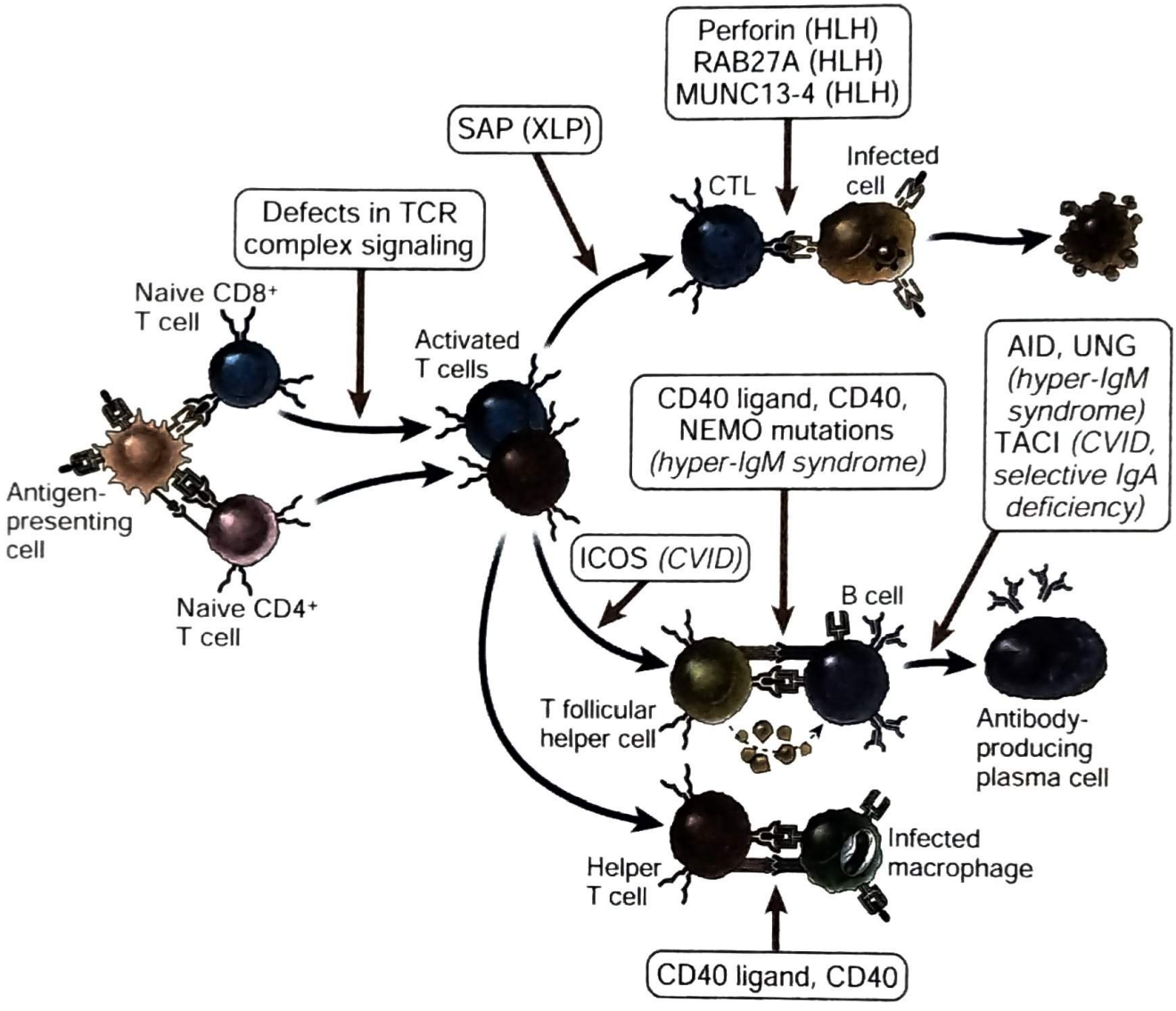
جدول ۴-۲۱. نقایص آنتی‌بادی

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم نقص
الف) آگاماگلبولینمی		
X-linked	کاهش در همه ایزوتایپ‌های Ig سرمی؛ تعداد سلول‌های B کاهش یافته	نقص نقطه کنترل پذیرنده Pre-B؛ موتاسیون Btk
فرم‌های اتوزومی مغلوب	کاهش در همهٔ ایزوتایپ‌های Ig سرمی، تعداد سلول‌های B کاهش یافته	نقص نقطه کنترل پذیرنده Pre-B؛ موتاسیون در زنجیره سنگین IgM (μ)، زنجیره‌های سبک جانشین (λ_5)، Igα، BLNK، PI3Kp85α
ب) هیپوگاماگلبولینمی / نقایص ایزوتایپی		
نقص انتخابی IgA	IgA کاهش یافته؛ ممکن است با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و پروتوزوآیی مثل ژیاردیا لامبلیا همراه باشد.	موتاسیون‌هایی در TACI در بعضی بیماران
نقص انتخابی IgG2	افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی	زیرنوع‌های کمی، حذف در لوکوس $IgH\gamma_2$ دارند
نقص ایمنی شایع متغیر (CVID)	هیپوگاماگلبولینمی، تعداد طبیعی یا کاهش یافته سلول‌های B	موتاسیون‌هایی در ICOS، TACI و CTLA4 و چندین ژن دیگر در بعضی بیماران شناسایی شده است.
سندرم ICF	هیپوگاماگلبولینمی، گهگاه نقایص خفیف سلول T	موتاسیون‌هایی در DNMT3B
ج) سندرم‌های هایپر IgM		
X-linked	نقایص در فعال‌شدن سلول B، ماکروفاژها و سلول دندریتی با واسطه سلول T یاریگر، نقایص در موتاسیون سوماتیک، تعویض کلاس و تشکیل مرکز زایگر، نقص ایمنی با واسطه سلول	موتاسیون در CD40L
اتوزومی مغلوب با نقایص ایمنی سلولی	نقص در فعال‌شدن سلول B، ماکروفاژ و سلول دندریتی با واسطه سلول T یاریگر، نقایص در موتاسیون سوماتیک، تعویض کلاس و تشکیل مرکز زایگر، نقص در ایمنی با واسطه سلول	موتاسیون‌هایی در CD40، NEMO
اتوزومی مغلوب با نقص آنتی‌بادی به تنهایی	نقص در موتاسیون سوماتیک و تعویض ایزوتایپ	موتاسیون‌هایی در AID، UNG

علایم اختصاری:

AID، activation induced cytidine deaminase; DNMT3B, DNA methyltransferase 3B; ICF, immunodeficiencies -centromeric instability facial anomalies; ICOS, inducible costimulator; NEMO, NF-κB essential modulator; TACI, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin lignad interactor; UNG, uracil N-glycosylase.

B که کروموزوم X حامل آلل موتاسیون یافته را غیرفعال کرده‌اند، تکامل پیدا می‌کنند. بیماران مبتلا به آگاماگلبولینمی وابسته به X معمولاً دارای Ig سرمی کم یا غیرقابل تشخیص، کاهش یا فقدان سلول‌های B در خون محیطی و بافت‌های لنفاوی، فقدان مراکز زایگر در گره‌های لنفی و فقدان پلاسماسل‌ها در بافت‌ها می‌باشند. بلوغ، تعداد و اعمال سلول‌های T معمولاً طبیعی هستند، با وجود این که برخی مطالعات کاهش تعداد سلول‌های T فعال‌شده را در



شکل ۲-۲۱. نقایص ایمنی حاصل از نقایص فعال‌شدن سلول‌های B و T. نقایص ایمنی اولیه ممکن است بر اثر نقایص ژنتیکی در مولکول‌های مورد نیاز برای انتقال سیگنال پذیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت B یا T، برای فعال‌شدن سلول‌های B و ماکروفاژها (و سلول‌های دندریتیک) یا برای فعال‌شدن لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (و سلول‌های NK) به وجود آید. ژن‌های کد کنندهٔ پروتئین‌های لیست شده، در بیماران نقص ایمنی دچار موتاسیون هستند.

AID, Activation-induce cytidine deaminase; CVID, common variable immunodeficiency; HLH, hemophagocytic lymphohistocytosis; ICOS, inducible costimulator; IgM, immunoglobulin M; TACI, transmembrane activator and CAML interactor; TCR, T cell receptor, UNG, uracil N-glycosylase; XLP, X-linked lymphoproliferative disease.

بیماران نشان داده‌اند که احتمالاً ناشی از کاهش عرضهٔ آنتی‌ژن به دلیل فقدان سلول‌های B می‌باشد. تقریباً ۲۰٪ بیماران به دلایل ناشناخته به بیماری‌های خود ایمن مبتلا می‌شوند. مکانیسم مسئول شکست تحمل به خود ناشناخته باقی مانده است. اینکه آیا این اختلالات به شکست تولرانس مربوط می‌شود و یا پیامد عفونت‌های مزمن ناشی از نقص ایمنی است، مشخص نیست. Btk همچنین با فعال‌شدن سلول‌های میلوئیدی و استعداد ابتلا به عفونت مرتبط است، همچنین برای بازتاب نبود یا کاهش آنتی‌بادی‌ها نقص در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عنوان نتیجهٔ آن مطرح می‌باشد. عوارض عفونی آگاماگلبولینمی وابسته به X تا حدود زیادی با تزریقات دوره‌ای (نظیر هفتگی یا ماهانه) IgG از دهندگان

بالغ سالم کاهش می‌یابد. این فرآورده‌ها حاوی آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده بر علیه عوامل بیماریزای شایع هستند و ایمنی غیرفعال مؤثری ایجاد می‌کنند.

اشکال اتوزومال مغلوب آگاماگلبولینمی شناخته شده‌اند که اکثر آنها به نقایص موجود در انتقال سیگنال Pre-BCR مربوطند. ژن‌های موتاسیون یافته که در این زمینه شناسایی شده‌اند شامل ژن‌های کدکننده زنجیره سنگین μ(IgM)، ژن زنجیره سبک جانشین λ_5 ژن Igα (یک جزء سیگنال‌رسانی pre-BCR و BCR)، زیرواحد p85α از کیناز PI3 و BLNK (که یک پروتئین اداپتور پایین دست Pre-BCR و BCR) هستند.

نقایص انتخابی ایزوتایپ‌های ایمونوگلبولین

بسیاری از نقایص ایمنی که به طور انتخابی یک یا چند ایزوتایپ Ig را دربر می‌گیرند، گزارش شده‌اند. شایعترین آنها **نقص انتخابی IgA (selective IgA deficiency)** است که در حدود ۱ در ۷۰۰ نفر از سفیدپوستان را مبتلا می‌کند و در نتیجه شایعترین نقص ایمنی اولیه در آمریکای شمالی و اروپا است. نقص IgA معمولاً به صورت تک‌گیر اتفاق می‌افتد ولی موارد متعدد فامیلی با الگوی توارث اتوزومی غالب یا اتوزومی مغلوب شناخته شده است. تظاهرات بالینی متغیر هستند. بسیاری از بیماران دچار نقص IgA طبیعی می‌باشند؛ بقیه گاهی به عفونت‌های تنفسی و اسهال مبتلا می‌شوند و بندرت بیماران عفونت‌های راجعهٔ شدیدی دارند که منجر به آسیب دائمی در روده و راه‌های هوائی و نیز بیماری‌های خودایمن وابسته می‌شوند. این تظاهرات، اهمیت IgA ترشحی را در محافظت سدهای مخاطی از میکروب‌های همزیست و بیماریزا نشان می‌دهد (فصل ۱۴ را ببینید). نقص IgA با کاهش IgA سرمی یعنی معمولاً پائین تر از ۵۰μg/ml (میزان طبیعی، ۲-۴mg/ml) همراه با میزان طبیعی یا افزایش یافتهٔ IgM و IgG و میزان پایین IgA در ترشحات مخاطی مشخص می‌شود. بیماری از نظر ژنتیکی هتروژن است و در برخی بیماران یک نقص در کلاس سویچینگ به IgA وجود دارد ولی اساس این نقص هنوز مشخص نشده است. در تعدادی از بیماران مبتلا به نقص انتخابی IgA، موتاسیون‌هایی در TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor) که یکی از سه نوع پذیرنده برای سایتوکاین‌های BAFF (فاکتور فعال‌کننده سلول B) و APRIL (یک لیگاند القاءکننده پرولیفراسیون) است، شرح داده شده است. هر دو سایتوکاین بقای سلول B و تکثیر آن را تحریک می‌کنند. موتاسیون‌های TACI همچنین علت نقص ایمنی شایع متغیر (CVID) است که در زیر بحث می‌شود.

در **نقایص انتخابی زیرکلاس‌های IgG (selective IgG subclass deficiencies)** که شناخته شده‌اند، میزان کل IgG سرمی طبیعی بوده ولی غلظت یک یا چند زیرکلاس پائین تر از حد طبیعی می‌باشد. نقص IgG3 شایعترین نقص زیرکلاس در بزرگسالان است و نقص IgG2 همراه با کاهش IgA شایعترین فرم در کودکان می‌باشد. تعدادی از افراد مبتلا به این نقایص، عفونت‌های باکتریائی راجعه دارند ولی بسیاری از آنها هیچگونه مشکل بالینی ندارند. نقایص انتخابی زیرکلاس‌های IgG معمولاً ناشی از تمایز غیرطبیعی سلول‌های B و بندرت نتیجهٔ حذف هموزیگوت ژن‌های نواحی ثابت (C_γ) مختلف می‌باشند.

نقص در تمایز سلول‌های B: نقص ایمنی شایع متغیر

نقص ایمنی شایع متغیر (common variable immunodeificiency [CVID]) گروهی از بیماری‌های ناهمگون است که با کاهش سطح سرمی Ig، اختلال در پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر عفونت‌ها و واکسن‌ها و افزایش میزان بروز عفونت‌ها مشخص می‌شوند. این بیماری شایع ترین نقص ایمنی در بین بالغین و جوانان است. معمولاً این بیماری‌ها زمانی تشخیص داده می‌شوند که وجود سایر بیماری‌های نقص ایمنی اولیه رد شوند. همان طوری که از نامش بر می‌آید، تظاهرات و پاتوژنز آن بسیار متغیر هستند. تشخیص بر پایهٔ میزان بسیار کم IgG سرمی، کاهش IgM و یا IgA و پاسخ ضعیف آنتی‌بادی به واکسن می‌باشد در حالی که از نظر ژنتیکی احتمال هایپوگاماگلبولینمی رد شده باشد. شیوع در جمعیت سفیدپوست بین ۱ در ۱۰ هزار نفر تا ۱ در ۵۰ هزار نفر می‌باشد. اگرچه نقص ایمونوگلبولین و به دنبال آن عفونت‌های چرکزا برای مثال با *H. influenzae* و

S. Pneumoniae اجزاء اصلی این نقص‌ها هستند اما ممکن است بیماری‌های خودایمنی شامل آنمی پرنیشیوز، آنمی همولیتیک، بیماری‌های التهابی روده و آرتریت روماتوئید در این بیماران از نظر بالینی قابل توجه باشند.

شیوع بالای تومورهای بدخیم خصوصاً لنفوماها با CVID همراه می‌باشند. این نقص‌ها ممکن است در دوران کودکی یا مراحل دیرتر زندگی تشخیص داده شوند. موارد بیماری عموماً به صورت تک‌گیر هستند اما بین ۵ تا ۲۵ درصد بیماران دارای تاریخچهٔ فامیلی می‌باشند. انواع موتوژنیک CVID عموماً الگوی توارث اتوزومی غالب را نشان می‌دهند. اگرچه الگوی اتوزومی مغلوب هم در برخی بیماران دیده شده است. در این بیماران، لنفوسیت‌های B تالع وجود دارند اما سلول‌های B خاطره در خون کاهش و پلاسماسل‌ها در بافت‌های لنفوی یافت نمی‌شوند که نشان دهندهٔ توقف در تمایز سلول‌های B می‌باشد. نقص در تولید آنتی‌بادی به ناهنجاری‌های متعددی شامل نقایص داخلی سلول‌های B یا اختلال در یاری سلول‌های T نسبت داده می‌شود.

تقریباً ۱۰ درصد موارد CVID علل موتوژنیک دارند. تاکنون موتاسیون‌ها در بیش از ۲۵ ژن مختلف شناسایی شده‌اند که با ایجاد CVID مرتبط می‌باشند. موتاسیون در TACI که پیش از این در قسمت نقص انتخابی IgA شرح داده شد در موارد زیادی گزارش شده است. موتاسیون‌های فعال کننده در PIK3CD، ژن کد کنندهٔ زیرواحد کاتالیتیک PI3 کیناز δ، منجر به فعال‌شدن بیش از حد سلول‌های T و توقف تکامل سلول‌های B شده که منجر به ایجاد CVID می‌شود. موتاسیون‌های از دست رفتن عملکرد در CTLA4 منجر به نقص عملکردی سلول‌های T تنظیمی و توقف خفیف تکامل سلول‌های B شده که این نیز منجر به ایجاد CVID می‌شود. تعداد کمی از بیماران مبتلا به CVID یک موتاسیون در ژن ICOS (Inducible T cell costimulator) دارند. ICOS برای ساخت سلول T یاریگر فولیکولار (TFH) ضروری است (فصل ۱۲ را ببینید). تعداد کمی از موارد نقص ایمنی شایع متغیر به موتاسیون‌های ژن CD19 ارتباط داده شده‌اند. CD19 یک جزء سیگنال‌رسانی کمپلکس کمک پذیرنده CR2 (CD21) است (فصل ۷ را ببینید). موتاسیون در ژن‌های متعدد دیگری در بیماران CVID شناسایی شده‌اند. حتی در بیمارانی که ژن موتاسیون یافته شناسایی شده باشد، الگوی توارث پیچیده‌تر از بیماری‌های معمول مندلی خواهد بود.

نقص در فعال‌شدن وابسته به سلول T در سلول‌های B: سندرم‌های افزایش IgM

سندرم افزایش IgM وابسته به X به علت موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده لیگاند CD40 (CD154) که یک مولکول اجرایی سلول T است، ایجاد می‌شود. این سندرم، یک اختلال نادر است که با نقص در سوئیچینگ سلول‌های B به ایروتایپ‌های IgG و IgA همراه است؛ در نتیجه تولید این آنتی‌بادی‌ها کاهش یافته است و ایروتایپ اصلی که در خون یافت می‌شود IgM خواهد بود. همچنین تولید آنتی‌بادی‌های با افینیتی بالا نیز دچار نقص است. اشکال موتاسیون یافته لیگاند CD40 که در این بیماران تولید می‌شوند در انتقال سیگنال به واسطهٔ CD40 دچار شکست می‌باشد و در نتیجه سلول‌های B تحریک نمی‌شوند و روند ایروتایپ سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین در سلول‌های B که به یاری اتصال CD40 روی سلول‌های B به CD40L روی سلول‌های T یاریگر نیاز دارد انجام نمی‌شود (به فصل ۱۲ نگاه کنید). بیماران از همان عفونت‌های ایجادشده در سایر نقایص ایمونوگلوبولینی رنج می‌برند. بیماران مبتلا به سندرم افزایش IgM وابسته به X اختلالاتی در ایمنی سلولی دارند که همراه با افزایش استعداد ابتلا به عفونت با میکروب فارجی درون سلولی **پنوموسیستیس جیروسی** (Pneumocystis jiroveci) می‌باشد. علت نقص در ایمنی سلولی آن است که لیگاند CD40 در فعال‌شدن وابسته به سلول T در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک نیز شرکت می‌کند (به فصل ۱۰ نگاه کنید). موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد CD40 یا لیگاند CD40 فنوتایپی بسیار شبیه به بیماری انسانی دارند.

زیرمجموعهٔ کوچکی از سندرم افزایش IgM وجود دارد که الگوی توارث اتوزومی مغلوب را نشان می‌دهند. در این بیماران، نقایص ژنتیکی احتمالاً در CD40 یا در آنزیم دامیناز القاءشده بر اثر فعال‌شدن (AID) می‌باشد که این آنزیم در ایروتایپ سوئیچینگ زنجیره سنگین و بلوغ میل پیوندی شرکت می‌کند (به فصل ۱۲ نگاه کنید). یک فرم نادرتر از سندرم افزایش IgM در اثر موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب در

ژن کد کننده uracil - N -glycosylase (UNG؛ به فصل ۱۲ نگاه کنید) ایجاد می‌شود. این آنزیم، در حین تعویض کلاس و موتاسیون سوماتیک، واحدهای U را از ژن‌های Ig بر می‌دارد. یک اختلال ارثی به نام EDA-ID وجود دارد که در آن موتاسیون‌های هیپومورفیک NEMO، در ایجاد وضعیت افزایش IgM و اختلال در ساختارهای اکتودرمی، مشارکت می‌کنند. این اختلال قبلاً در قسمت نقایص ایمنی ذاتی شرح داده شد.

موتاسیون‌های AID و UNG، نوترکیبی تعویض کلاس و هایپرموتاسیون سوماتیک را از راه‌های مختلف تحت تأثیر قرار می‌دهند. در غیاب AID، هم سوئیچینگ و هم هایپرموتاسیون دچار نقص هستند زیرا AID برای هر دو فرآیند مورد نیاز می‌باشد. در غیاب UNG، تعویض ایزوتیپ دچار اختلال است اما هایپرموتاسیون سوماتیک تا حد زیادی حفظ می‌شود اگرچه موتاسیون‌های A:T کمتری نسبت به حالت نرمال نشان می‌دهد. با این وجود، فنوتیپ‌های مشترک گسترده بین جهش‌های مؤثر بر CD40L، CD40، AID و UNG، همهٔ این ژن‌ها را در مسیر فعال‌شدن سلول B به هم پیوند می‌دهد. نمونه‌ای عالی از اینکه چگونه بیماری‌های ژنتیکی درک ما از مکانیسم‌های بیولوژیکی را کامل می‌کند به طور پیش‌بینی شده، جهش‌های مؤثر بر AID و UNG بر پاسخ‌های سلول‌های B تأثیر می‌گذارد اما برخلاف جهش‌های CD40 یا CD40L، پاسخ‌های ایمنی اکتسابی را به خطر نمی‌اندازد.

نقایص در فعال‌شدن و عملکرد لنفوسیت‌های T

با افزایش آگاهی ما از اساس مولکولی فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، اختلالات مادرزادی در فعال‌شدن لنفوسیت‌های T به طور فزاینده‌ای شناخته شده‌اند (جدول ۵-۲۱). در این گروه بزرگ بعضی اختلالات مربوط به ترکیب گرانولی CTL و سلول NK یا اگزوسیتوز قرار دارند. اگرچه اختلالات مرتبط با بروز ناقص MHC را همراه با اختلالات تکامل سلول T در یک گروه طبقه‌بندی می‌کنند، اما این اختلالات می‌توانند سبب نقص فعال‌شدن سلول‌های T شوند که توانسته‌اند بالغ شوند و از تیموس خارج گردند.

نقایص در انتقال سیگنال TCR

بیماری‌های نقص ایمنی بسیار نادری به علت نقص در بروز مولکول‌هائی ایجاد می‌شوند که برای فعال‌شدن و عملکرد سلول‌های T مورد نیاز هستند. بررسی‌های بیوشیمیایی و مولکولی در افراد مبتلا، موتاسیون‌هائی را در ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های مختلف سلول‌های T نشان داده‌اند (جدول ۵-۲۱ را ببینید). نمونه‌هائی از این موارد عبارتند از: اختلال در بروز یا عملکرد کمپلکس TCR به علت وقوع موتاسیون در ژن‌های CD3ε یا CD3γ یا اختلال در انتقال سیگنال با واسطهٔ TCR به علت وقوع موتاسیون در ژن ZAP-70. در اغلب موارد، این نقایص به صورت تک‌گیر یا در تعداد کمی از خانواده‌ها دیده می‌شوند و تنوع زیادی از نظر تظاهرات بالینی و شدت بیماری نشان می‌دهند. بیماران مبتلا به این ناهنجاری‌ها، ممکن است به صورت غالب نقایصی در عملکرد سلول‌های T یا نقایص ایمنی مختلط سلول‌های T و B داشته باشند، در حالی که تعداد لنفوسیت‌های خونی، طبیعی یا حتی افزایش یافته می‌باشد. ما قبلاً اهمیت کمپلکس CD3، LCK و سایر پروتئین‌ها را در تکامل سلول‌های T، نقش موتاسیون‌های ZAP70 را در تکامل سلول‌های $CD8^+$ T، نقش موتاسیون‌های LCK و UNC119 را در تکامل سلول CD4 T، و ارتباط موتاسیون‌های ORAI1 و STIM1 را در فعال‌شدن سلول T، در زمینه بالینی SCID مورد بحث قرار دادیم. سایر سندرم‌ها شامل نقص در فعال‌شدن سلول‌های T بالغ در اینجا مورد بررسی قرار می‌گیرند.

سندرم هایپر - IgE

سندرم هایپر- IgE (HIESs) که همچنین به نام سندرم جاب (Job) نیز شناخته می‌شود، مجموعه‌ای از سندرم‌های نقص ایمنی اولیه نظیر اگزما، اوزینوفیلی، عفونت‌های راجعه ریوی و آبسه‌های استافیلوکوکی و قارچی را شامل می‌شود. نام قدیمی آن یعنی سندرم جاب براساس انجیل بدین‌گونه شرح داده شده است: "So went satan forth from the presence of the Lord, and smote Job with sore boils from the sole of his foot unto the crown."

یک فرم اتوزومال غالب HIES در اثر موتاسیون‌های منفی غالب هتروزیگوت مؤثر بر STAT3، فاکتور نسخه‌برداری

جدول ۵-۲۱. نقایص در فعال‌شدن سلول T

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم نقص
نقص در انتقال سیگنال سلول T		
نقایص انتقال سیگنال از پروکسیمال TCR	نقایص در ایمنی سلولی و ایمنی هومورال وابسته به سلول T	موتاسیون در ژن‌های CD3، CD45، STIM1، ORAI1
سندرم ویسکوت آلدریچ	نقص در فعال‌شدن سلول T، اختلال حرکت لکوسیت‌ها	به علت موتاسیون‌هایی در WASP بازآرایی اکتین سیتواسکلتی وابسته به TCR مختل است، یا به طور کمتر، پروتئین تعامل کننده با WASP (WIP)
بیماری اتوزوم مغلوب شبیه WAS	نقص در فعال‌شدن سلول T، اختلال حرکت لکوسیت‌ها	
سندرم هایپر IgE	نقص در سلول‌های Th17 و ILC3	موتاسیون در STAT3 و DOCK8
لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتی فامیلیال		
سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X	تکثیر کنترل نشده سلول B القاء شده به وسیله EBV، فعال‌شدن کنترل نشده ماکروفاژ و CTL، نقص عملکرد سلول NK و CTL	موتاسیون‌ها در SAP موتاسیون‌ها در XIAP
کمبود ایمنی وابسته به X، کمبود منیزیوم، عفونت EBV، سندرم نئوپلازی	ویرمی کنترل نشدهٔ EBV و لنفوما	موتاسیون در MAGT1
نقایص پرفورین	فعال‌شدن کنترل نشده ماکروفاژ و CTL، نقص در عملکرد سلول NK و CTL	موتاسیون‌ها در PERFORIN
ادغام گرانولی	فعال‌شدن کنترل نشده ماکروفاژ و CTL، نقص در عملکرد سلول NK و CTL	اختلال در اگزوسیتوز گرانول سایتوتوکسیک، موتاسیون‌هایی در RAB27A، MUNC13-4، SYNTAXIN، AP3 (و در LYST در سندرم چدیاک هیگاشی - جدول ۲-۲۱ را نگاه کنید)

علایم اختصاری:

AP3, adaptor-related protein complex 3; LYST, lysosomal trafficking regulator protein; SAP, SLAM-associated protein; TAP, transporter associated with antigen processing; WASP, Wiskott-Aldrich syndrome protein.

ضروری برای پاسخ سلول به سایتوکاین‌های IL-6، IL-10، IL-17، IL-21 و IL-22، دیده می‌شود. نقص سیگنال‌رسانی STAT3 منجر به کاهش پاسخ‌های فاز حاد پایین دست IL-6، نقص پاسخ‌های ایمنی ذاتی و نقص پاسخ‌های Th17 می‌گردد که منجر به ایجاد آبسه‌های سرد (بدون التهاب) ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس می‌گردد (فصل ۱۰ را ببینید). نقص در STAT3 چندین اثر pleiotropic نیز، غیر از اثر بر روی سلول‌های Th17، دارد که به شکست پاسخ‌های مهاری ناشی از IL-10 منجر می‌شود. علت دیگر HIES با الگوی اتوزومی مغلوب، از موتاسیون در ژن کدکنندهٔ DOCK8، فاکتور مبادله نوکلئوتید گوانین، ناشی می‌شود. موتاسیون در DOCK8 باعث کاهش تعداد سلول‌های T، سلول‌های B و سلول‌های NK و نقص در سیگنال‌رسانی لنفوسیت‌ها و بازآرایی سایتواسکلتال مشابه آنچه در سندرم ویسکوت آلدریچ دیده می‌شود، می‌گردد. DOCK8 در مسیری که منجر به پلیمریزاسیون اکتین به واسطهٔ کمپلکس ARP2/3 می‌شود شرکت می‌کند و همچنین برای حفظ فسفریلاسیون STAT3 ضروری می‌باشد. نام این سندرم بر افزایش IgE در خون دلالت دارد؛ اساس این ناهنجاری احتمالاً به نقص سیگنالینگ JAK-STAT مرتبط است که منجر به افزایش

سلول‌های Tfh تولیدکنندهٔ IL-4 و IL-13 می‌شود و باعث راه‌اندازی پاسخ‌های IgE می‌گردد.

سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X

سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X (X-linked lymphoproliferative disease, XLP) بیماری است که با عدم توانائی در حذف EBV مشخص می‌شود و در نهایت منجر به بروز مونونوکلئوز عفونی آشکار و نیز لنفومای سلول B می‌گردد. در ۸۰ درصد موارد بیماری به علت موتاسیون‌هایی در ژن کدکنندهٔ مولکول اداپتوری به نام SAP (SLAM-associated protein) به وجود می‌آید که با اتصال به خانواده‌ای از مولکول‌های سطح سلولی در فعال‌کردن سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T و B شرکت می‌کند و این خانواده شامل مولکول سیگنال دهنده درگیر در فعال‌شدن لنفوسیت (SLAM) است. SAP پروتئین‌های مرتبط با غشاء یعنی SLAM و 2B4 (به فصل ۷ نگاه کنید) را به FYN که جزء کینازهای خانواده Src است، متصل می‌کند. نقایص SAP در فعال‌شدن ضعیف NK و سلول T مؤثر است و موجب افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی می‌شود. همانطور که در فصل ۱۲ بحث شد، SAP برای تکامل سلول T یاریگر فولیکولی (Tfh) مورد نیاز است و عدم توانایی بیماران XLP برای ساخت مراکز زایگر و آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا و نیز احتمالاً در هیپوگاماگلبولینمی مرتبط با آن و استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی نقش دارند. حدود ۲۰ درصد موارد از XLP، نقص ژنتیکی در SAP وجود ندارد بلکه نقص در ژن کدکننده XIAP (X linked inhibitor of apoptosis) به وجود می‌آید. در نتیجه، افزایش آپوپتوز در سلول‌های T و NKT منجر به فقدان قابل توجه این سلول‌ها می‌شود. این نقص ایمنی به صورت بسیار شایع با عفونت‌های فرصت‌طلب EBV شدید تظاهر می‌کند.

کمبود ایمنی وابسته به X - کمبود منیزیم - عفونت EBV - سندرم نئوپلازی

موتاسیون در ژن کدکنندهٔ پروتئین ۱ ناقل منیزیوم (MAGT1) روی کروموزوم X باعث نقص در عملکرد سلول‌های NK و CTL و همچنین بروز لنفوپنی سلول‌های $T CD4^+$ می‌گردد. بیماران به عفونت‌های راجعهٔ EBV و سایر عفونت‌ها و لنفوما مبتلا هستند این بیماری با نام کمبود ایمنی وابسته به X - کمبود منیزیوم - عفونت EBV - نئوپلازی (XMEN) شناخته می‌شود. سطح منیزیم آزاد درون سلولی که در طی فعال‌شدن سلول‌های T و سلول‌های NK از طریق MAGT1 القا می‌شود به فعال‌شدن PLCγ در این سلول‌ها منجر شده و متعاقباً سیگنال‌رسانی کلسیم را میانجی‌گری می‌کند. نقص در سیگنالینگ سلول می‌تواند از طریق رژیم غذایی با منیزیم تصحیح گردد. سلول‌های B (که سطح بالایی از ایزوفورم‌های مختلف PLCγ نظیر $PLC\gamma_2$ دارد) تحت تأثیر کمبود این ترانسپورتر قرار نمی‌گیرند این اختلال اهمیت نقش منیزیوم جهت فعال‌سازی سلول‌های T را نشان می‌دهد.

نقص عملکرد CTL و سلول NK: لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک فامیلی

سندرم‌های لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک (HLH) فامیلیال یک گروه از بیماری‌های نقص ایمنی تهدید کننده حیات هستندکه در آن سلول‌های NK و CTLها در کشتن سلول‌های آلوده دچار نقص هستند. در نتیجه، عفونت‌های ویروسی کنترل نمی‌شوند و فعال‌شدن بیش از حد ماکروفاژها به صورت جبرانی، یک ویژگی این سندرم‌ها است. به خاطر این ویژگی، نام دیگر این بیماری، **سندرم فعال‌شدن ماکروفاژ** می‌باشد. ویژگی قابل توجه ولی دیررس این بیماری‌ها بلع گلبول‌های قرمز خون به وسیله ماکروفاژهای فعال شده است (هموفاگوسیتوز). موتاسیون‌های ایجاد شده در ژن پرفورین شایع‌ترین علت HLH است، اما موتاسیون‌های ایجاد شده در ژن‌های کدکننده سیستم‌های سلولی درگیر در اگزوسیتوز گرانولی در بعضی موارد در این سندرم مشاهده می‌شوند. به ویژه، موتاسیون RAB27A، که یک گوانوزین تری‌فسفات کوچک درگیر در فیوژن وزیکولی است، و همچنین موتاسیون در MUNC13-4 که آداپتوری است که در اگزوسیتوز گرانولی شرکت می‌کند، ادغام گرانول‌های لیتیک با غشاء پلاسمایی را کاهش می‌دهد و بنابراین در ایجاد زیرنوع‌های مختلف HLH، شرکت می‌کنند. به طرز مشابهی، موتاسیون ژنی در یک جزء از کمپلکس پروتئینی اداپتور سیتوزولی AP3، سبب

از هم‌گسستن انتقال داخل سلولی می‌شود و در ایجاد یک فرم از HLH دخالت می‌کند. تصور می‌شود که سلول‌های T و سلول‌های NK دارای فعالیت سایتوتوکسیک معیوب هستند و نمی‌توانند عفونت‌های داخل سلولی را پاکسازی کنند و لذا فعالیت جبرانی ماکروفاژها به واسطهٔ IFNγ به صورت هموفاگوسیتوز و لنفادنوپاتی در همراهی با نقص ایمنی تظاهر می‌یابد. یک آنتی‌بادی خنثی کنندهٔ IFNγ برای درمان سندرم فعال‌شدن ماکروفاژ فامیلیال، تأیید شده است.

اختلالات چند سیستمی همراه با نقص ایمنی

نقص ایمنی اغلب یکی از مجموعه علایم در تعدادی از اختلالات ارثی است که چندین عضو را درگیر می‌کند.

سندرم ویسکوت آلدریچ

سندرم ویسکوت – آلدریچ (Wiskott-Aldrich syndrome) یک بیماری وابسته به X بوده و با اگزما، ترومبوسایتوپنی (کاهش پلاکت‌های خونی) و استعداد ابتلاء به عفونت‌های باکتریائی مشخص می‌شود. بعضی از اختلالات در این بیماری به دنبال نقص در فعال‌شدن سلول T ایجاد می‌شود، اگرچه از دست رفتن عملکرد داخلی سلول B نیز در پاتوژنز مشارکت می‌کند. در مراحل اولیهٔ بیماری، تعداد لنفوسیت‌ها طبیعی است و نقص اصلی عدم توانائی در تولید آنتی‌بادی در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی مستقل از سلول T می‌باشد و به همین دلیل این بیماران دارای استعداد خاصی برای ابتلاء به عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار هستند. لنفوسیت‌ها (و پلاکت‌ها) کوچکتر از حد طبیعی هستند. با بالارفتن سن در بیماران کاهش بیشتری در تعداد لنفوسیت‌ها و نقص ایمنی شدیدتری به وجود می‌آید.

ژن معیوب عامل سندرم ویسکوت – آلدریچ یک پروتئین سیتوپلاسمی را کد می‌کند که WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) نامیده می‌شود و تنها در سلول‌های مشتق از مغز استخوان بارز می‌شود. WASP با پروتئین‌های بسیاری میانکنش می‌دهد نظیر مولکول‌های اداپتور پایین دست (down stream) پذیرنده آنتی‌ژنی مانند GRB2 (به فصل ۷ نگاه کنید)، کمپلکس ARP2/3 مسؤول پلیمریزاسیون اکتین و پروتئین G کوچک از خانواده RHO که بازآرایی اسکلت سلولی اکتین را تنظیم می‌کند. نقص در فعال‌شدن و تشکیل سیناپس لنفوسیت‌ها و حرکت ناقص تمامی لکوسیت‌ها، می‌تواند علت نقص ایمنی مشاهده شده در این سندرم باشد. یک بیماری اتوزومی مغلوب که شبیه سندرم ویسکوت آلدریچ می‌باشد توصیف شده است. این بیماری به علت موتاسیون‌هایی در ژن کد کننده WIP (پروتئین میان‌کنش دهنده با WASP WASP-Interacting Protein) به وجود می‌آید. این پروتئین به WASP متصل می‌شود و آن را پایدار می‌کند.

آتاکسی تلانژکتازی

آتاکسی تلانژکتازی یک بیماری اتوزوم مغلوب بوده که با راه‌رفتن غیرطبیعی (آتاکسی)، ناهنجاری‌های عروقی (تلانژکتازی)، نقایص عصبی، افزایش میزان بروز تومورها و نقص ایمنی مشخص می‌شود. این بیماری به دلیل موتاسیون در ژن کدکننده پروتئین کینازی به نام ATM (ataxia-telangiectasis mutated) رخ می‌دهد. نقایص ایمونولوژیک دارای شدت متغیر بوده و ممکن است بر روی هر دو دسته سلول‌های B و T تأثیر بگذارند. ATM برای ترمیم شکست DNA دورشته‌ای ضروری است که همانگونه که جلوتر توضیح خواهیم داد، با بازآرایی V(D)J و بازآرایی در تعویض کلاس در ارتباط است. شایع‌ترین نقص‌های ایمنی هومورال نقص IgA و IgG2 می‌باشد و این امر به علت نقش حیاتی است که پروتئین ATM در نوترکیبی تعویض کلاس ایفا می‌کند. نقایص سلول‌های T که معمولاً کمتر به نظر می‌رسند، با هیپوپلازی تیموسی همراه هستند. در بیماران، عفونت‌های باکتریایی دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی، پدیده‌های خودایمن متعدد و افزایش میزان بروز سرطان‌ها با بالارفتن سن دیده می‌شوند.

ATM پروتئین کینازی است که از نظر ساختاری به آنزیم فسفاتیدیل اینوزیتول – ۳ – کیناز وابسته می‌باشد. این پروتئین می‌تواند نقاط کنترلی سیکل سلولی و آپوپتوز را در پاسخ به شکستن DNA دورشته‌ای فعال کند. همچنین نشان داده شده است که در پایداری کمپلکس‌های شکستگی دورشته‌ای DNA، حین نوترکیبی V(D)J شرکت می‌کند. در آتاکسی تلانژکتازی این اختلالات در ترمیم DNA، مسؤول تولید غیرطبیعی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی هستند. همچنین، هنگامی که شکستگی‌های DNA دورشته‌ای در جریان

نوترکیبی تعویض کلاس به وجود می‌آیند، ATM در پایداری DNA نقش دارد و موتاسیون‌های ATM سبب نقص در تعویض کلاس و کاهش میزان IgG، IgA و IgE می‌شوند.

روش‌های درمانی برای نقایص ایمنی مادرزادی

درمان بیماری‌های نقص ایمنی دو هدف دارند: به حداقل رساندن و کنترل عفونت‌ها، و جایگزینی اجزاء ناقص یا غایب سیستم ایمنی با روش انتقال آنتی‌بادی و یا پیوند سلول‌های بنیادی. ایمونیزاسیون غیرفعال با تجویز مخلوطی از گاماگلبولین‌ها در بیماران مبتلا به آگاماگلبولینمی بسیار ارزشمند بوده است و باعث نجات جان بسیاری از پسر بچه‌های مبتلا به آگاماگلبولینمی وابسته به X شده است. در حال حاضر، پیوند سلول بنیادی خونساز درمان انتخابی برای بسیاری بیماری‌های نقص ایمنی اولیه می‌باشد و در درمان SCID، سندرم ویسکوت - آلدریچ، سندرم لنفوسیت برهنه و نقایص چسبندگی لکوسیت‌ها با موفقیت به کار رفته است. درمان جایگزینی آنزیم‌ها برای نقایص ADA رایج می‌باشند. تزریق ADA گاوی که جهت طولانی‌کردن نیمه عمر سرمی آن با پلی‌اتیلن گلیکول کنژوگه شده است، در برخی موارد موفقیت‌آمیز بوده است ولی اثرات مفید آن معمولاً کوتاه‌مدت هستند.

از نظر تئوری، درمان انتخابی برای اختلالات مادرزادی لنفوسیت‌ها، جایگزینی ژن معیوب در سلولهای بنیادی است که قدرت بازسازی خود را دارند. جایگزینی ژن برای تعدادی از بیماری‌های نقص ایمنی به طور موفقیت‌آمیزی به اثبات رسیده است. موانع اصلی در برابر این نوع ژن درمانی عبارتند از: مشکلات در خالص‌سازی سلول‌های بنیادی که قدرت بازسازی خود را دارند و اهداف ایده‌آل برای واردکردن ژن جایگزین هستند؛ مشکلات مربوط به وارد ساختن ژنها به درون سلول‌ها به نحوی که بتواند سبب بروز پایدار، طولانی‌مدت و با میزان بالا گردد. همچنین لازم است که دریافت کنندگان پیوند از طریق تخلیه سلول‌های مغز استخوان برای پیوند آماده شوند تا سلول‌های بنیادی پیوند شده بتوانند جایگزین شوند. این آماده‌سازی به دلیل کاهش موقت سلول‌های خونی، خطرات بالقوه‌ای به همراه دارد. پیشرفت‌هایی در درمان ژنی برای نقص ADA و SCID وابسته به X با استفاده از روش با آماده‌سازی مشروط صورت گرفته است. بیماران مبتلا به SCID وابسته به X با پیوند سلولهای مغز استخوان اتولوگ با موفقیت درمان شده‌اند به این ترتیب که این سلولها را با روش مهندسی ژنتیک طوری طراحی کرده‌اند که ژن زنجیرهٔ γc طبیعی را بروز دهند. در کارآزمایی‌های اخیر در تعداد کمی از بیماران درمان شده، به لوسمی مبتلا شده‌اند، به این دلیل که ژن γc وارد شده در مجاورت یک انکوژن قرار گرفته و این ژن را فعال کرده است. تکامل وکتورهای لنتی‌ویرال غیرفعال کننده خودی، خطر موتاسیون‌زایی الحاقی را کاهش داده است و موفقیت‌هایی در ژن درمانی برای هر دو بیماری ADA-SCID و SCID وابسته به X به وجود آمده است.

جدول ۶-۲۱. نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)

علت	مکانیسم
عفونت HIV	تخلیه سلولهای T $CD4^+$
سوءتغذیه پروتئین - کالری	ناهنجاریهای متابولیک، بلوغ و عملکرد لنفوسیتها را مهار می‌کنند
اشعه‌درمانی و شیمی‌درمانی برای سرطان	کاهش پیش‌سازهای لنفوسیتها در مغز استخوان
متاستازهای سرطان و لوسمی درگیرکننده مغز استخوان	کاهش مراکز تکامل لکوسیت‌ها
سرکوب ایمنی برای پیوند، بیماری‌های خودایمن	کاهش فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، بلوک سایتوکاینی، نقص ترافیک لکوسیت‌ها
از دست رفتن طحال به دنبال تروما، بیماری آنمی سلول داسی‌شکل یا جراحی	کاهش فاگوسیتوز باکتری‌های خون

نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)

نقایص سیستم ایمنی اغلب به دلیل ناهنجاری‌هایی به وجود می‌آیندکه ژنتیکی نیستند بلکه در طول زندگی فرد به وجود می‌آیند (جدول ۶-۲۱). بیماری‌های نقص ایمنی اکتسابی در حقیقت رایج‌تر از بیماری‌های نقص ایمنی اولیه هستند و به دلیل انواع مکانیسم‌های پاتوژنیک به وجود می‌آیند. اول، سرکوب ایمنی ممکن است ناشی از عارضهٔ بیولوژیک بیماری دیگر باشد. دوم، نقص ایمنی بر اثر استفاده

از داروها (iatrogenic) که به صورت عوارض ناشی از درمان سایر بیماریها بروز می‌کند. سوم، نقص ایمنی ممکن است از طریق عفونتی کسب شود که سلول‌های سیستم ایمنی را هدف قرار می‌دهد. واضح‌ترین آنها عفونت HIV است که بعداً به صورت مجزا در این فصل شرح داده می‌شود.

بیماریهایی که در آنها نقص ایمنی، یک عامل مشکل‌آفرین شایع است، شامل سوءتغذیه، سرطان و عفونتها می‌باشند. سوءتغذیهٔ پروتئین - کالری در کشورهای با درآمد پایین بسیار شایع است و با اختلال ایمنی سلولی و هومورال در برابر میکروارگانیسم‌ها همراه می‌باشد. بیشترین میزان ناخوشی و مرگ و میر در افراد مبتلا به سوءتغذیه، از عفونتها ناشی می‌شوند. علت این نوع نقص ایمنی شناخته نشده است، ولی منطقی است که بپذیریم اختلالات متابولیکی که به دلیل کاهش جذب پروتئین، چربی، ویتامین‌ها و مواد معدنی در این افراد به وجود می‌آیند، اثرات زیان‌آوری بر بلوغ و عملکرد سلولهای سیستم ایمنی خواهند داشت.

بیماران مبتلا به سرطانهای پیشرفته و منتشر اغلب به دلیل اختلال در پاسخهای ایمنی سلولی و هومورال در برابر انواع ارگانیسم‌های متعدد، مستعد ابتلا به عفونتها هستند. تومورهای مغز استخوان نظیر سرطان‌های متاستازدهنده به مغز استخوان و لوسمی‌های منشأگرفته از مغز استخوان، ممکن است در رشد و تکامل لنفوسیت‌های طبیعی و سایر لکوسیت‌ها اختلال ایجاد نمایند. علاوه بر این، تومورها می‌توانند موادی تولید کنند که در تکامل یا عملکرد لنفوسیتها تداخل ایجاد می‌کنند.

انواع مختلف عفونتها منجر به سرکوب ایمنی می‌شوند. ویروسهایی به جز HIV شناخته شده‌اند که پاسخهای ایمنی را مختل می‌کنند؛ به عنوان مثال می‌توان ویروس سرخک و ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی - ۱ (human T cell lymphotropic virus 1 [HTLV-1]) را نام برد. هر دو ویروس می‌توانند لنفوسیتها را آلوده کنند و این امر اساس اثرات سرکوبگر ایمنی آنها را تشکیل می‌دهد. HTLV-1 همانند HIV، رتروویروسی متمایل به سلولهای $T\ CD4^+$ است؛ ولی به جای کشتن سلولهای T یاریگر باعث تغییر شکل آنها می‌شود و نوعی بیماری بدخیم تهاجمی به نام لوسمی/ لنفوم سلول T بالغ (adult T cell leukemia/ lymphoma [ATL]) را به وجود می‌آورد. در بیماران مبتلا به ATL، معمولاً سرکوب ایمنی شدید همراه با عفونتهای فرصت‌طلب متعدد وجود دارد. عفونتهای مزمن با *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* و قارچهای مختلف غالباً منجر به بی‌پاسخی در برابر بسیاری از آنتی‌ژنها می‌شوند. عفونتهای انگلی مزمن نیز ممکن است باعث سرکوب ایمنی شوند. برای نمونه، در کودکان افریقایی مبتلا به عفونتهای مالاریایی مزمن، کاهش عملکرد سلولهای T وجود دارد که ممکن است یکی از علل افزایش تومورهای بدخیم وابسته به EBV در این کودکان باشد.

سرکوب ایمنی ناشی از داروها اغلب به علت درمانهای دارویی به وجود می‌آیند که لنفوسیتها را می‌کشند یا آنها را از نظر عملکرد غیرفعال می‌کنند یا مهار عملکرد سایتوکاین‌های تولیدی توسط سلول‌های ایمنی ذاتی و لنفوسیت‌ها. برخی از داروها به منظور سرکوب ایمنی بیماران یعنی درمان بیماریهای التهابی یا پیشگیری از رد آلوگرافتهای بافتی تجویز می‌شوند. رایج‌ترین داروهای ضد التهابی و سرکوبگر ایمنی مورد مصرف، به ترتیب کورتیکوستروئیدها و مهارکننده‌های کلسی‌نورین هستند، اما امروزه داروهای متعدد دیگری به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند (فصل‌های ۱۷ و ۱۹ را ببینید). داروهای شیمی‌درمانی مختلف که برای بیماران سرطانی تجویز می‌شوند که معمولاً برای سلول‌های در حال تکثیر نظیر لنفوسیتهای بالغ و در حال تکامل و نیز پیش‌سازهای سایر لکوسیت‌ها، سایتوتوکسیک هستند. بنابراین شیمی‌درمانی سرطان همواره با دوره‌ای از سرکوب ایمنی و افزایش خطر ابتلاء به عفونتها همراه می‌باشد. سرکوب ایمنی ناشی از داروها و تومورهای درگیرکننده مغز استخوان شایع‌ترین علل نقص ایمنی در کشورهای با درآمد بالا هستند.

نوع دیگر نقص ایمنی آداپتیو، به علت فقدان طحال به وجود می‌آید که ناشی از برداشت طحال از طریق جراحی به دنبال ضربه و نیز به منظور درمان بیماریهای خونی خاص نظیر آنمی همولیتیک خودایمن و ترومبوسایتوپنی که در آنها به ترتیب گلبول قرمز و پلاکت‌ها در طحال توسط فاگوسیت‌ها تخریب می‌شوند یا پس از انفارکتوس در بیماری کم‌خونی داسی‌شکل می‌باشد. بیماران فاقد طحال استعداد زیادی دارند برای ابتلا به عفونت‌های ایجادشده توسط برخی

ارگانیسم‌ها به ویژه باکتری‌هایی نظیر پنوموکوک و مننگوکوک که دارای کپسول غنی از پلی‌ساکارید هستند و به طور طبیعی از طریق اوپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پاکسازی می‌شوند. قسمتی از این افزایش استعداد ناشی از فقدان عمل مهم طحال در پاکسازی میکروبهای موجود در خون از طریق فاگوسیتوز می‌باشد و قسمتی هم به علت پاسخ‌های ناقص آنتی‌بادی ناشی از فقدان سلول‌های B ناحیه مارژینال است.

ویروس نقص ایمنی انسان و سندرم نقص ایمنی اکتسابی

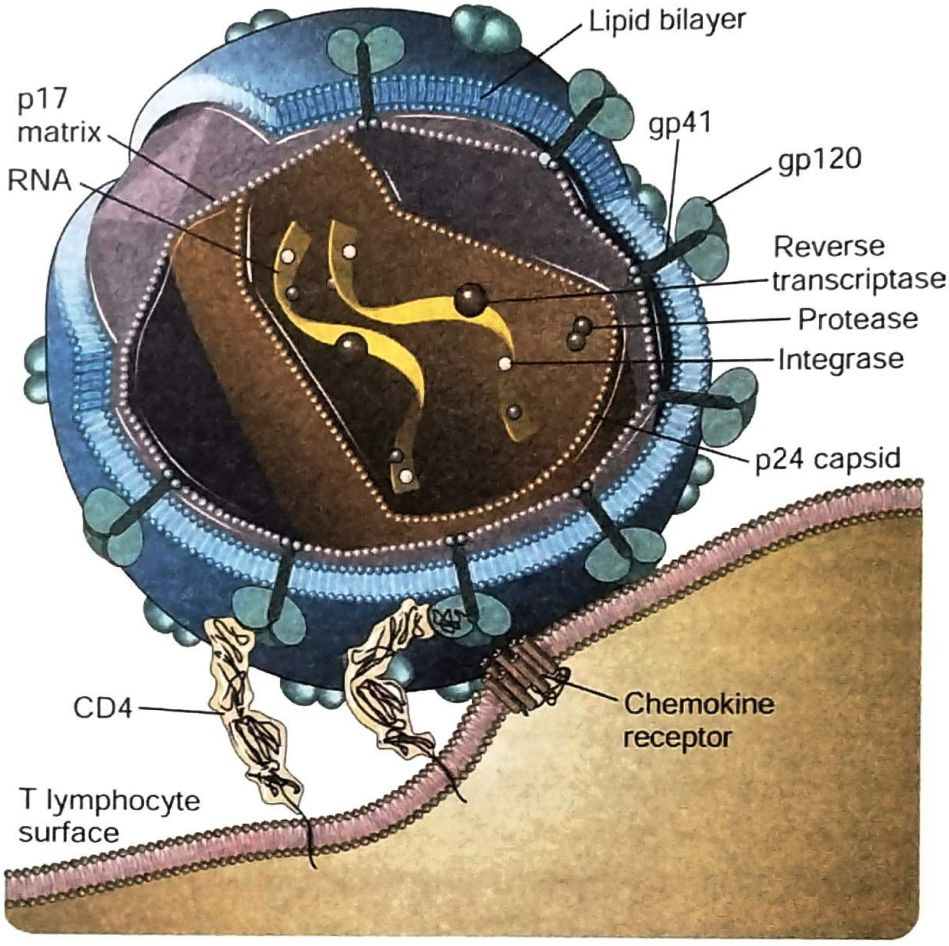
ایدز بیماری است که به دلیل عفونت با HIV ایجاد می‌شود و با سرکوب ایمنی شدید همراه با عفونت‌های فرصت‌طلب و تومورهای بدخیم، لاغری مفرط و اختلالات عصبی شناختی (neurocognitive) مشخص می‌گردد. HIV در درجهٔ اول سلول‌های T کمکی $CD4^+$ فعال را آلوده می‌کند. سلول‌های DC و ماکروفاژها نیز می‌توانند ویروس را در خود جای دهند اما نسبت به سلول‌های T $CD4^+$ این کار را با کارایی کمتری انجام می‌دهند. HIV اخیراً به واسطهٔ مقایسه با سایر پاتوژن‌ها شناخته شدهٔ انسانی، به عنوان یک پاتوژن انسانی ظاهر شده و نخستین اپیدمی آن تنها در دههٔ ۱۹۸۰ شناخته شده است. باوجود این، میزان ابتلا و مرگ و میر ناشی از HIV و تأثیر جهانی این عفونت بر امکانات بهداشتی و اقتصاد، بسیار زیاد بوده و در حال افزایش نیز می‌باشد. تعداد افراد آلوده به HIV، ۸۰-۷۰ میلیون نفر می‌باشد و این ویروس باعث مرگ بیش از ۳۴ میلیون نفر از بزرگسالان و کودکان شده است. حدود ۳۸ میلیون نفر آلوده به HIV و مبتلا به ایدز وجود دارند که تقریباً ۷۰ درصد آنها در افریقا و ۲۰٪ در آسیا زندگی می‌کنند و تقریباً یک میلیون نفر سالانه از این بیماری می‌میرند. یک ویژگی ویرانگر بیماری این است که نیمی از تقریباً ۳ میلیون بیمار جدید در هر سال را بالغین جوان (۲۴-۱۵ ساله) تشکیل می‌دهند. در نتیجه، ایدز تقریباً ۱۴ میلیون یتیم باقی گذاشته است. تقریباً ۱/۷ میلیون کودک زیر ۱۵ سال دارای HIV هستند و بیش از ۹۰ درصد آنها ایدز را از مادر خود حین دوران جنینی، دوران کودکی و یا دوران شیرخوارگی کسب کرده‌اند چیزی در حدود ۱۰۰ هزار کودک سالانه به دنبال ابتلا به ایدز، جان خود را از دست می‌دهند. در حال حاضر، هیچگونه واکسن یا درمان ثابت برای ایدز وجود ندارد، اما داروهای ضد ویروسی در حال بکارگیری هستند که در کنترل عفونت به خوبی مؤثر واقع شده‌اند. در این قسمت از فصل، ویژگی‌های HIV، پاتوژنز نقص ایمنی ناشی از HIV و ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک بیماری‌های وابسته به HIV را شرح می‌دهیم.

مروری بر ویروس‌شناسی HIV

HIV یکی از اعضای خانوادهٔ لنتی‌ویروس (lentivirus) از رتروویروس‌های حیوانی است. لنتی‌ویروس‌ها شامل ویروس ویسنا (visna) در گوسفند و ویروس‌های نقص ایمنی گاو، گربه و میمون (simian immunodeficiency viruses [SIVs]) می‌باشند و می‌توانند عفونت نهفتهٔ طولانی‌مدت در سلول‌ها و اثرات سایتوپاتیک کوتاه‌مدت ایجاد کنند و سبب به وجودآمدن بیماری‌هائی با پیشرفت تدریجی و کشنده شوند که شامل سندرم‌های لاغری مفرط و ناهنجاری‌های CNS می‌باشند. دو نوع کاملاً وابسته به هم HIV به نام‌های HIV-1 و HIV-2 شناخته شده‌اند. تاکنون HIV-1 شایعترین عامل ایدز می‌باشد ولی HIV-2 که از نظر ساختمان ژنومی و آنتی‌ژنیسیته با آن تفاوت دارد، شکلی از AIDS با پیشرفت کندتر نسبت به بیماری وابسته به HIV-1 را ایجاد می‌کند و به طور عمده به غرب آفریقا محدود می‌شود.

ساختار و ژن‌های HIV

هر ذرهٔ عفونت‌زای HIV شامل دو رشتهٔ RNA یکسان می‌باشد که در درون ساختار مرکزی (core) پروتئین‌های ویروسی قرار گرفته‌اند و به وسیلهٔ یک پوشش (envelope) دو لایهٔ فسفولیپیدی مشتق از غشاء سلول‌های میزبان که شامل پروتئین‌های غشائی کدشده به وسیلهٔ ویروس نیز هستند، احاطه شده‌اند (شکل ۳-۲۱). RNA ژنومی HIV تقریباً ۹/۲kb طول دارد و دارای همان توالی‌های اسید نوکلئیکی اساسی است که در تمام رتروویروس‌های شناخته شده دیده می‌شوند (شکل ۴-۲۱). توالی‌های تکرارشوندهٔ بلند (long terminal repeats [LTRs]) در هر انتهای ژنوم قرار دارند و بروز ژن‌های ویروسی، آمیختگی ویروس با ژنوم میزبان و همانندسازی ویروس را تنظیم می‌کنند. توالی gag پروتئین‌های ساختاری مرکزی را کد می‌کند. سکانس *env*

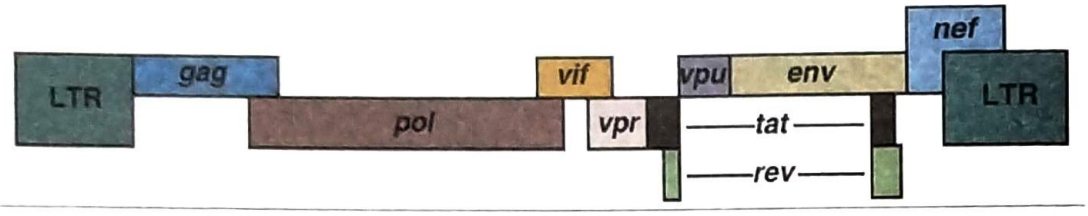


شکل ۳-۲۱. ساختار HIV-1. یک ویریون HIV-1 در مجاورت یک سلول T نشان داده شده است. HIV-1 شامل دو رشتهٔ RNA یکسان (ژنوم ویروسی) و آنزیم‌های وابسته یعنی ترانس‌کریپتاز معکوس، اینتگراز و پروتئاز می‌باشد که در یک هسته مرکزی مخروطی شکل متشکل از پروتئین کپسید p24 همراه با پروتئین ماتریکس p17 محیطی، تجمع یافته‌اند و همگی آنها توسط یک پوشش غشائی فسفولیپیدی مشتق از سلول میزبان احاطه شده‌اند. پروتئین‌های غشائی کدشده توسط ویروس (gp41 و gp120) به پوشش فسفولیپیدی متصل شده‌اند. CD4 و پذیرنده‌های کموکاین موجود بر سطح سلول‌های میزبان به عنوان پذیرنده‌های HIV-1 عمل می‌کنند.

پروتئین پوشش ویروس (env) را کد می‌کند. Env به صورت مولکولی ترایمر متشکل از گلیکوپروتئین، gp120 و ساقه‌ای (stem) از سه مولکول gp41 که در غشای دو لایهٔ لیپیدی ویروس فرورفته می‌باشد. توالی *pol* آنزیم‌های نسخه‌بردار معکوس، اینتگراز و پروتئاز ویروسی را کد می‌کند که برای همانندسازی ویروس مورد نیاز می‌باشند. علاوه بر این ژن‌های معمول رتروویروسی، ژنوم HIV-1 شامل شش ژن تنظیمی مختص به خود به نام‌های *tat*، *rev*، *vif*، *nef*، *vpr* و *vpu* می‌باشد که فرآورده‌های آنها همانندسازی ویروس و فرار ایمونولوژیک میزبان را از راه‌های مختلف تنظیم می‌کنند. اعمال این ژن‌ها در شکل ۴-۲۱ خلاصه شده‌اند و بعداً شرح داده می‌شوند.

چرخهٔ زندگی ویروس

عفونت HIV در سلول‌ها زمانی آغاز می‌شود که گلیکوپروتئین پوشش (gp120) متعلق به یک ذرهٔ ویروسی به دو پروتئین سلول میزبان، CD4 و معمولاً یک رسپتور کموکاینی که در نقش کمک پذیرنده عمل می‌کند، اتصال یابد (شکل ۵-۲۱). ذرات ویروسی که سبب آغاز عفونت می‌شوند، معمولاً در خون، مایع منی و سایر مایعات بدن یک فرد قرار دارند و از طریق تماس جنسی، نیش سوزن یا از طریق جفت وارد بدن فرد دیگر می‌شوند. دو



LTR نسخه‌برداری ژنوم ویروسی، ادغام DNA ویروسی با ژنوم سلول میزبان؛ جایگاه اتصالی برای فاکتورهای نسخه‌برداری میزبان

gag پروتئینهای ماتریکس و هسته نوکلئوکپسید

pol نسخه‌بردار معکوس، پروتئاز، اینتگراز و ریبونوکلئاز

env پروتئینهای پوشش ویروس (gp120 و gp41)

vif بر اثر مهاری آنزیم سلول میزبان (APOBEC3G) غلبه می‌کند، همانندسازی ویروس را پیش می‌برد

vpr همانندسازی ویروس را افزایش می‌دهد، و اسپلایسینگ mRNA میزبان را سرکوب می‌کند.

برای طولانی‌کردن نسخه‌های ویروسی مورد نیاز است

rev انتقال هسته‌ای RNA ویروسی را که به طور نسبی دچار برش و وصل مجدد شده است، پیش می‌برد.

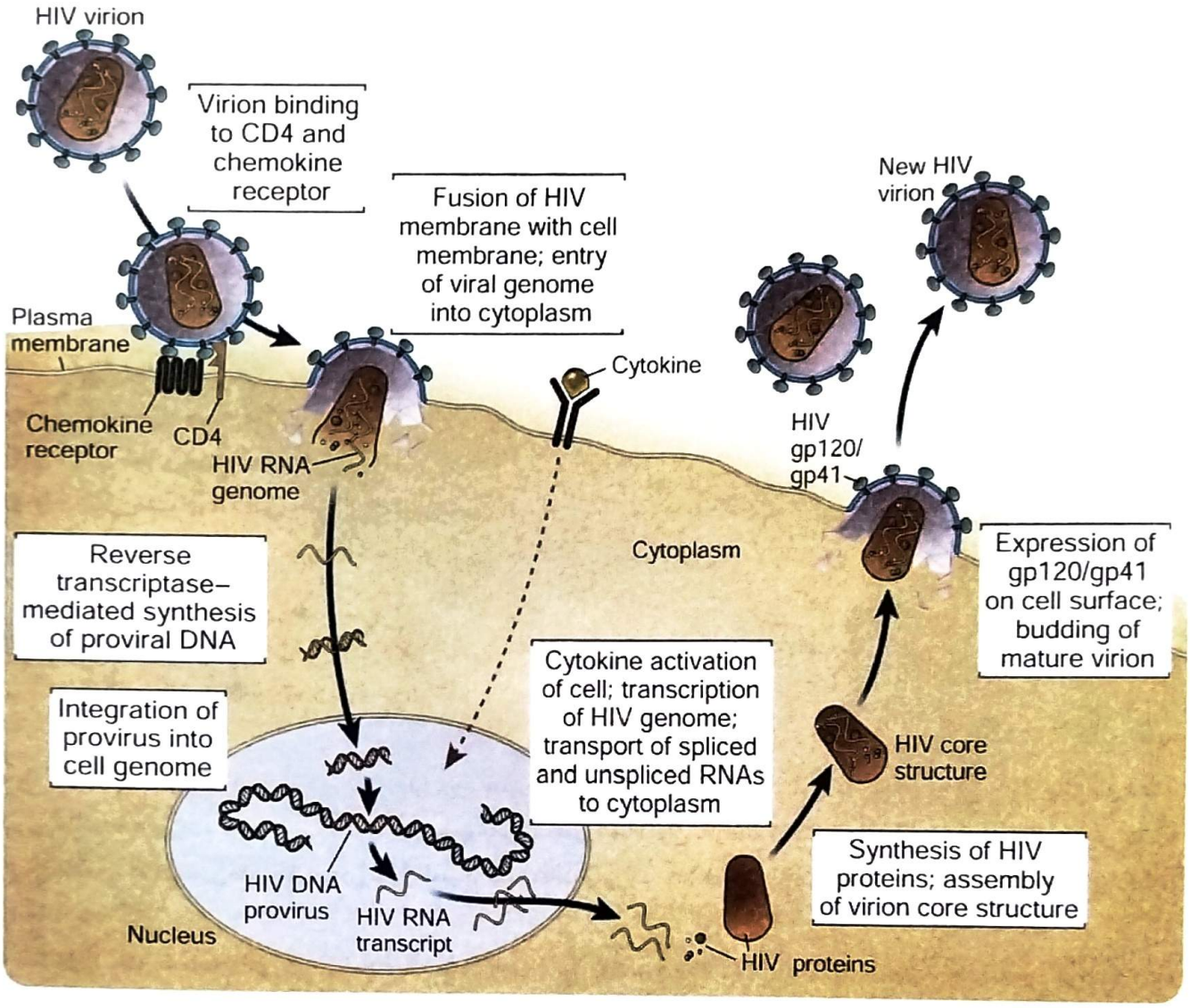
vpu بروز CD4 بر سطح سلول میزبان را کاهش می‌دهد؛ باعث افزایش آزادشدن ویروس از سلولها می‌شود؛ فاکتور محدود کننده میزبانی (tetherin) را خنثی می‌کند.

nef بروز CD4 و MHC کلاس I بر سطح سلول میزبان را کاهش می‌دهد، سیگنال‌رسانی داخل سلولی را به منظور تسهیل همانندسازی ویروسی تعدیل می‌کند. همچنین تترین را خنثی می‌کند.

شکل ۴-۲۱. ژنوم HIV-1. محل ژن‌ها در طول ژنوم خطی به صورت قطعات رنگی مختلف نشان داده شده‌اند. برخی ژن‌ها از توالی‌های مشابه سایر ژن‌ها استفاده می‌کنند که به صورت قطعات دارای همپوشانی مشخص شده‌اند، ولی به وسیلهٔ RNA پلیمراز سلول میزبان به طور متفاوتی خوانده می‌شوند. قطعات کد کنندهٔ ژن‌های tat و rev در ژنوم از همدیگر جدا شده‌اند، برای تولید mRNA کارا نیازمند برش و وصل مجدد RNA (RNA splicing) می‌باشند.

env, envelope; gag, group-specific antigen; LTR, long terminal repeat; nef, negative effector; pol, polymerase; rev, regulator of viral gene expression; tat, transcriptional activator; vif, viral infectivity factor; vpr, viral protein r; vpu, viral protein u.

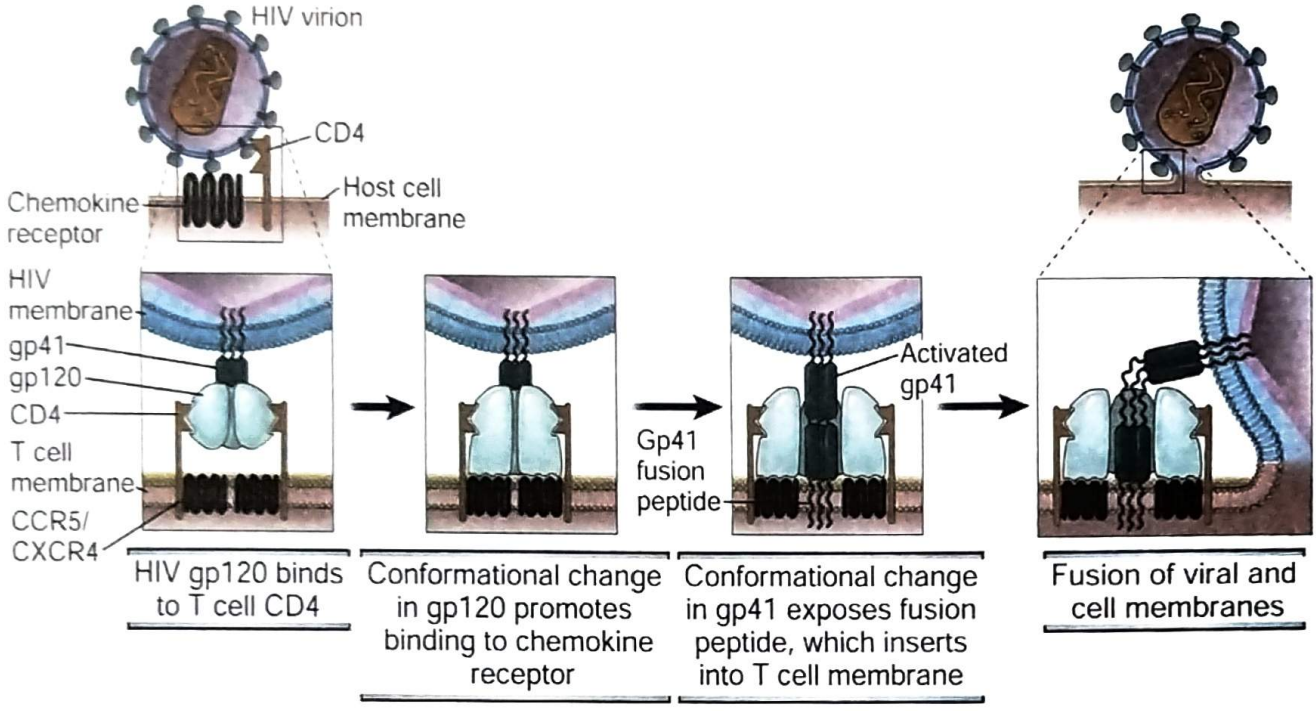
جزء Env ویروس، زیرواحد غشاءگذر gp41 و زیرواحد خارج سلولی gp120 از طریق تجزیهٔ پروتئولایتیک پیش‌ساز gp160 حاصل می‌شوند. ساختار ترایمری Env پروسهٔ اتصال چند مرحله‌ای غشای ویریون به غشای سلول هدف را میانجی‌گری می‌کند (شکل ۶-۲۱). نخستین مرحله در این فرآیند، اتصال زیرواحدهای gp120 به مولکول‌های CD4 می‌باشد که تغییر فضایی ایجاد می‌کند و باعث تقویت اتصال ثانویهٔ gp120 به کمک پذیرندهٔ کموکاینی، عموماً CXCR4 و CCR5، به عنوان کمک‌پذیرنده ویروس می‌گردد. اتصال HIV به کمک پذیرنده باعث القای تغییر شکل فضایی در gp41 شده که باعث می‌گردد یک دستهٔ مارپیچ شش تایی شکل گرفته و در دسترس یک ناحیه آبگریز به نام پپتید الحاقی قرار گیرد. این تغییر شکل به الحاق و ادغام غشای سلول هدف در غشای ویروس کمک می‌کند. اتصال ممکن است در سطح سلول و یا در ساختارهای میکروپینوسیتیک یا اندوزومی صورت گیرد. پس از اینکه ویروس چرخهٔ زندگی خود را در سلول آلوده کامل کرد (بعداً شرح داده می‌شود)، ذرات ویروسی آزاد شده از سلول آلوده می‌توانند به سلول غیرآلوده اتصال یابند و باعث تشدید آلودگی شوند. علاوه بر این، gp120 و gp41 که پیش از آزادشدن ویروس، بر غشای پلاسمائی سلول‌های آلوده ظاهر می‌شوند، قادرند سبب ادغام سلولی با یک سلول غیرآلودهٔ حامل CD4 و کمک‌پذیرنده گردند و سپس ژنوم‌های HIV می‌توانند به طور مستقیم بین سلول‌های ادغام یافته عبور کنند.



شکل ۵-۲۱. چرخهٔ زندگی HIV. مراحل متوالی چرخهٔ زندگی HIV، از آلودگی اولیهٔ سلول میزبان تا همانندسازی ویروس و آزادشدن یک ویریون جدید نشان داده شده است. برای روشن‌شدن مطلب، تولید و آزادشدن تنها یک ویریون جدید نشان داده شده است. در واقع، هر سلول آلوده ویریون‌های متعددی تولید می‌کند که هر یک از آنها قادر به آلوده‌کردن سلول‌ها و در نتیجه تقویت چرخهٔ عفونت‌زائی ویروس می‌باشند. نسخه‌برداری از پرتوویروس‌ها از طریق سایتوکاین‌ها یا آنتی‌ژن فعال می‌شود (نشان داده نشده).

مهمترین پذیرنده‌های کموکاینی که به عنوان کمک پذیرنده برای HIV عمل می‌کنند CCR5 و CXCR4 هستند. بیش از هفت پذیرندهٔ کموکاین مختلف شناخته شده‌اند که به عنوان کمک‌پذیرنده برای ورود HIV به درون سلول‌ها عمل می‌کنند و همچنین تعداد بسیاری از سایر پروتئین‌های متعلق به خانوادهٔ پذیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین G که هفت بار از غشای پلاسمائی عبور می‌کنند نظیر پذیرندهٔ لکوترین B_4 نیز می‌توانند باعث آلوده‌شدن سلول‌ها با HIV شوند. انواع مختلف HIV و در واقع گونه‌های مختلف HIV در یک فرد، تمایل متفاوتی برای جمعیت‌های مختلف سلولی دارند.

اگرچه سلول‌های $CD4^+$ T هدف سلولی اصلی HIV هستند، برخی از سویه‌های HIV که دارای پروتئین Env هستند و میل بسیار زیادی برای CD4 دارند، می‌توانند ماکروفاژها را نیز آلوده کنند. به این گونه‌ها گاهی گونه‌های ماکروفاژ (M) دوست (M-tropic) گفته می‌شود. تراکم CD4



شکل ۶-۲۱. مکانیسم ورود HIV به درون یک سلول. در مدل نشان داده شده، تغییرات کنفورماسیونی متوالی در gp120 و gp41 بر اثر اتصال به CD4 آغاز می‌شوند. این تغییرات، اتصال ویروس به کمک پذیرنده (یک پذیرنده کموکاینی) و ادغام غشاهای سلولی HIV-1 و سلول میزبان را افزایش می‌دهند. پپتید الحاقی gp41 فعال شده دارای اسید آمینه‌های آبگریزی است که ورود آن را به غشای پلاسمائی سلول میزبان میانجیگری می‌کند.

در ماکروفاژها، ۲۰ برابر کمتر از سلول‌های T $CD4^+$ است و بیان سطحی CCR5 و CXCR4 در آنها نیز به طور قابل توجهی از T $CD4^+$ کمتر است.

اگرچه ویروس‌های مختلفی از نظر ژنتیکی در هر فرد آلوده وجود دارد، اما به طور معمول تنها یک سویه منفرد می‌تواند به صورت موفقیت‌آمیزی از یک فرد آلوده به فردی که در گذشته آلوده نشده منتقل گردد. ویروس منتقل شده را سویهٔ بنیان‌گذار (Founder) می‌نامند. سویه‌های بنیان‌گذار که از یک شخص به شخص دیگر منتقل می‌شوند، میل نسبتاً کمی به CD4 دارند و منحصراً از مولکول CCR5 به عنوان کمک‌پذیرنده استفاده می‌کنند. این سویه‌ها، سویه‌های T-tropic (T- دوست) می‌نامند و تقریباً ۳۰ برابر کمتر از سویه‌های M-tropic وارد ماکروفاژها می‌شوند. انتقال از فرد به فرد تقریباً همیشه فقط شامل سویه‌های T-tropic است. اهمیت CCR5 در عفونت HIV در بدن با این یافته تأیید شده است که افرادی که این پذیرنده را بر سطح سلول به علت حذف هموزیگوت ارثی در ژن CCR5 بروز نمی‌دهند، نسبت به عفونت HIV مقاوم هستند.

زمانی که ویریون HIV وارد یک سلول می‌شود، آنزیم‌های موجود در درون کمپلکس نوکلئوپروتئینی فعال می‌شوند و چرخهٔ تکثیری ویروس را آغاز می‌کنند (به شکل ۵-۲۱ نگاه کنید). نوکلئوپروتئین مرکزی ویروس متلاشی می‌شود، نسخه‌برداری از RNA ژنومی HIV به وسیلهٔ آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس ویروس انجام گرفته، DNA دو رشته‌ای را به وجود می‌آورد و DNA ویروسی وارد هسته می‌شود. اینتگراز ویروسی نیز وارد هسته شده و ورود DNA ویروسی به درون ژنوم سلول میزبان را کاتالیز می‌کند. شکلی از HIV DNA که با DNA سلول آمیخته شده، پروویروس (provirus) نامیده می‌شود. نسخه‌برداری از پروویروس ممکن است برای ماهها یا سالها غیرفعال باقی بماند و پروتئین‌های ویروسی یا ویریون‌های جدید تولید نکند یا میزان تولید آنها اندک باشد و به این ترتیب عفونت HIV در یک سلول می‌تواند به صورت نهفته باقی بماند. پیرامون سهم ویروس‌های نهفته در مخازن ویروسی HIV

بعداً بحث خواهد شد.

نسخه‌برداری از ژن‌های DNA آمیخته شده پرووریروس به وسیلهٔ LTR که پیش از ژن‌های ساختاری ویروس واقع شده‌اند، تنظیم می‌شود و سایتوکاین‌ها و سایر محرک‌هایی که سلول‌های T و ماکروفاژها را فعال می‌کنند، نسخه‌برداری از ژن‌های ویروسی را افزایش می‌دهند. LTRها دارای توالی‌های سیگنال دهندهٔ پلی‌آدنیلاسیون، توالی پروموتر TATA box و جایگاه‌های اتصالی برای دو فاکتور نسخه‌برداری سلول میزبان یعنی NF-κB و SP1 هستند. آغاز نسخه‌برداری ژنی HIV در سلول‌های T وابسته به فعال‌شدن سلول‌های T به وسیلهٔ آنتی‌ژن یا سایتوکاین‌ها می‌باشد. برای مثال فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلولهای T نظیر فیتوهماگلوتی‌نین و سایتوکاین‌هایی مانند IL-2، فاکتور نکروزدهندهٔ تومور (TNF) و لنفوتوکسین همگی بروز ژن HIV در سلول‌های T آلوده را تحریک می‌کنند؛ سایتوکاین‌های متعدد محرک ماکروفاژ شامل IFN-γ و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF) باعث تحریک بروز ژن HIV و تکثیر ویروس در مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای آلوده می‌شوند. احتمالاً تحریک نسخه‌برداری ژن HIV به وسیلهٔ TCR و سایتوکاین‌ها با فعال‌شدن NF-KB و اتصال آن به توالی‌های LTR ویروسی صورت می‌گیرد. این پدیده می‌تواند در بیماری‌زائی ایدز نقش مهمی داشته باشد زیرا پاسخ طبیعی به یک میکروب در یک سلول T که به طور نهفته آلوده شده است، شاید راهی باشد که از طریق آن نهفتگی HIV خاتمه یابد و تولید ویروس شروع شود.

پروتئین Tat برای بروز ژن HIV مورد نیاز است و باعث افزایش ساخته‌شدن نسخه‌های mRNA کامل ویروسی می‌شود. حتی در صورت وجود سیگنال‌های مناسب برای آغاز نسخه‌برداری، بدون فعالیت Tat، مولکول‌های mRNA اندکی تولید می‌شوند زیرا نسخه‌برداری از ژن‌های HIV توسط RNA پلیمراز پستانداران کارائی چندانی ندارد و کمپلکس پلیمراز معمولاً پیش از تکمیل mRNA متوقف می‌شود. Tat سبب می‌شود RNA پلیمراز وابسته به DNA، به مدت کافی به صورت متصل به مولکول DNA ویروس باقی بماند تا نسخه‌برداری تکمیل شود و بنابراین mRNA ویروسی کارا تولید گردد.

بعد از اینکه نسخه‌های کامل RNA ویروسی تولید شدند و ژنهای ویروسی به صورت پروتئینها بارز گردیدند، ساخت ذرات ویروسی بالغ و عفونی آغاز می‌شود. mRNAهای کدکنندهٔ پروتئین‌های مختلف HIV از یک نسخه واحد به اندازهٔ کل ژنوم و بر اثر پدیده‌های متمایز برش و وصل مجدد حاصل می‌شوند. بروز ژن HIV را می‌توان به یک مرحلهٔ زودرس که در جریان آن ژن‌های تنظیمی بارز می‌شوند و یک مرحلهٔ دیررس که ژن‌های ساختاری بروز می‌کنند و ژنوم‌های ویروسی کامل بسته‌بندی می‌شوند، تقسیم کرد. پروتئین‌های Rev، Tat و Nef فرآورده‌های ژنی زودرس هستند که به وسیلهٔ mRANهائی که دستخوش برش و وصل مجدد کامل شده‌اند، کد می‌شوند؛ این mRNAها اندکی بعد از آلوده‌شدن سلول به بیرون از هسته حمل شده و در سیتوپلاسم به صورت پروتئین‌هائی ترجمه می‌شوند. ژن‌های دیررس شامل *env* *gag* و *pol* می‌باشند که اجزاء ساختمانی ویروس را کد می‌کنند و بر اثر ترجمه RNAای حاصل می‌شوند که تنها دستخوش یک برش و وصل مجدد شده است یا برش و وصل مجدد در آن صورت نگرفته است. پروتئین Rev باعث آغاز سوئیچ از بروز ژنی زودرس به دیررس می‌شود و برای این منظور انتقال RNAهای ژنی دیررس را که دستخوش برش و وصل مجدد ناقص شده‌اند، به بیرون از هسته افزایش می‌دهد. فرآوردهٔ ژن *pol* پروتئین پیش‌سازی است که به طور متوالی می‌شکند تا آنزیم‌های ترانس‌کریپتاز معکوس، پروتئاز، ریبونوکلئاز و اینتگراز را به وجود آورد. همان طوری که قبلاً گفته شد، پروتئین‌های ترانس کریپتاز معکوس و اینتگراز برای تولید یک نسخهٔ DNA از RNA ژنومی ویروس و آمیخته‌شدن آن با ژنوم میزبان به صورت پرووریروس مورد نیاز هستند. ژن *gag* یک پروتئین ۵۵ کیلودالتونی را کد می‌کند که تحت تأثیر پروتئاز ویروسی کدشده به وسیلهٔ ژن *pol* به طور پروتئولیتیک به پروتئین کپسید p24، پروتئین ماتریکس p17، پروتئین نوکلئوکپسید p7، دومین p6 و دو پپتید فاصله‌گذار (spacer) به نام‌های sp1 و sp2 شکسته می‌شود. این پروتئین‌ها و پپتیدهای حاصل از gag برای تشکیل ذرات ویروسی آلوده کننده مورد نیاز هستند. فرآوردهٔ اولیهٔ ژن *env* یک گلیکوپروتئین ۱۶۰ کیلودالتونی (gp160) است و همان طوری که قبلاً شرح داده شد، به وسیلهٔ پروتئازهای سلولی در

شبکهٔ اندوپلاسمی به پروتئین‌های gp120 و gp41 شکسته می‌شود که برای اتصال HIV به سلول‌ها مورد نیاز هستند. داروهای ضدویروسی فعلی برای درمان بیماری HIV شامل مهارکننده‌های آنزیم‌های نسخه‌بردار معکوس، پروتئاز و اینتگراز ویروسی می‌باشند.

بعد از نسخه‌برداری از ژن‌های مختلف ویروسی، پروتئین‌های ویروسی در سیتوپلاسم ساخته می‌شوند. سپس تشکیل ذرات ویروسی آلوده کننده با جمع‌شدن نسخه‌های RNA کامل از ژنوم پرورویروسی در درون یک مجموعهٔ نوکلئوپروتئینی شروع می‌شود که شامل پروتئین‌های مرکزی ***gag*** و آنزیم‌های کدشده به وسیلهٔ ***pol*** می‌باشد و این آنزیم‌ها برای چرخهٔ بعدی آمیخته‌شدن مورد نیاز هستند. در مرحلهٔ بعد، این کمپلکس نوکلئوپروتئینی از طریق فرآیند جوانه‌زدن از غشای پلاسمائی سلول آزاد می‌گردد، در حالی که گلیکوپروتئین‌های Env و میزبان را به صورت جزئی از پوشش خود دربر می‌گیرد. همانطوری که در قسمت بعدی شرح داده خواهد شد، سرعت تولید ویروس می‌تواند به اندازه‌ای بالا رود که سبب مرگ سلول شود.

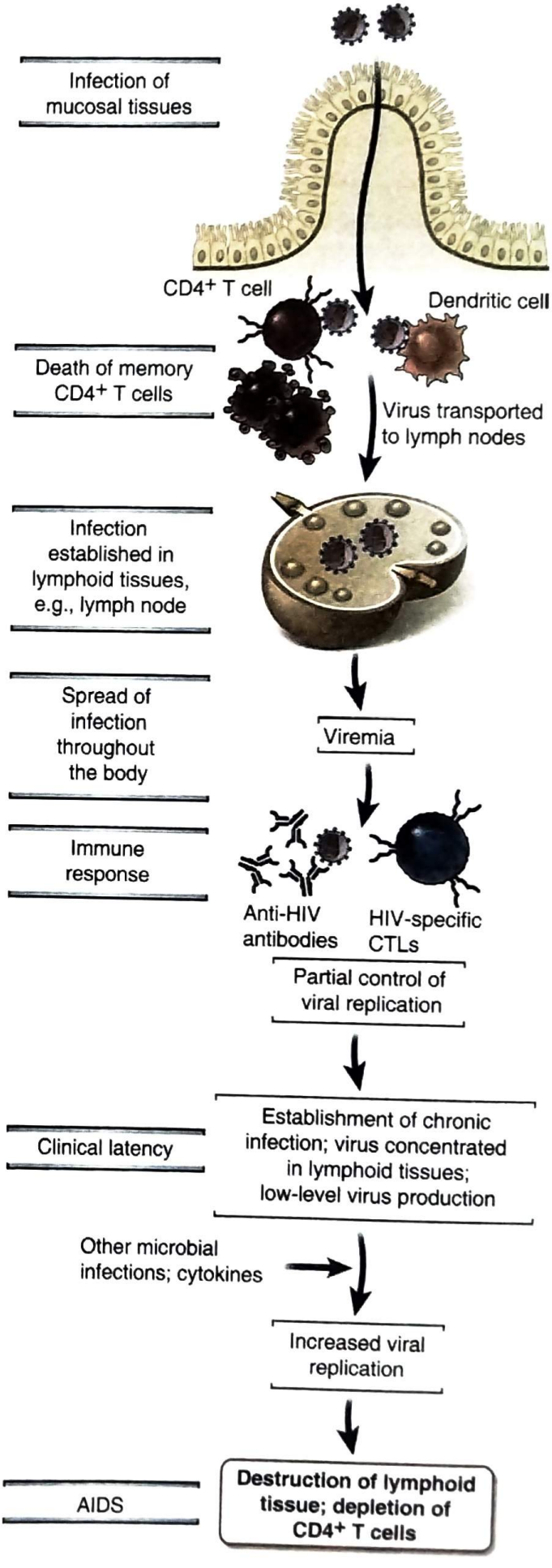
پاتوژنز عفونت HIV و ایدز (AIDS)

بیماری HIV با عفونت حاد شروع می‌شود و تنها به طور نسبی توسط پاسخ ایمنی میزبان کنترل می‌گردد و به سمت عفونت مزمن و فراگیر بافت‌های لنفاوی محیطی پیشرفت می‌کند (شکل ۷-۲۱). ویروس به طور تیپیک از راه اپی‌تلیوم مخاطی وارد می‌شود. وقایع بعدی در عفونت به چندین مرحله (فاز) تقسیم می‌شوند.

عفونت حاد (اولیه) با عفونت سلول‌های $T\ CD4^+$ فعال‌شده موجود در بافت‌های لنفاوی مخاطی و مرگ بسیاری از سلول‌های $TCD4^+$ آلوده مشخص می‌شود. تعداد زیادی از سلول‌های خاطره و فعال $CD4^+$ T در درجهٔ اول در سایت‌های مخاطی ساکن هستند و می‌توانند به HIV آلوده شوند. در عرض ۲ تا ۴ هفته بعد از عفونت، اکثر سلول‌های $CD4^+$ T مخاطی ممکن است تخریب شده باشند.

عبور از مرحله حاد به مرحله مزمن عفونت با انتشار ویروس، ویرمی و گسترش پاسخ‌های ایمنی میزبان همراه می‌شود. سلول‌های دندریتیک موجود در اپی‌تلیوم، در محل‌های ورود ویروس، آن را به دام می‌اندازند و سپس به گره‌های لنفی مهاجرت می‌کنند. سلولهای دندریتیک دارای پروتئینی با دومین لکتین اتصال‌یابنده به مانوز به نام DC-SIGN بر سطح خود هستند که در اتصال به پوشش HIV، انتقال ویروس، و میانجی‌گری آلوده‌سازی سلول‌های $CD4^+$ T نقش مهمی ایفا می‌کند. در بافت‌های لنفاوی، سلول‌های دندریتیک می‌توانند از طریق تماس مستقیم سلول - سلول باعث انتقال HIV به سلول‌های $CD4^+$ T می‌شوند. در عرض چندین روز بعد از نخستین برخورد با HIV، می‌توان تکثیر ویروس در گره‌های لنفی و بافت‌های لنفاوی روده را مشاهده کرد. این تکثیر منجر به ویرمی می‌شود که در جریان آن، تعداد بسیار زیادی از ذرات HIV در خون بیمار وجود دارند و نیز همراه با یک سندرم HIV حاد می‌باشد که با علائم و نشانه‌های غیراختصاصی متعدد و معمول در سایر عفونت‌های ویروسی مشخص می‌شود (در قسمت بعدی شرح داده شده است). ویرمی به ویروس امکان می‌دهد تا در سرتاسر بدن انتشار یابد و سلول‌های T یاریگر، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را در بافت‌های لنفاوی محیطی آلوده کند. با انتشار عفونت HIV، سیستم ایمنی آداپتیو باعث به‌وجودآمدن هر دو پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی در برابر آنتی‌ژن‌های ویروسی می‌شود که در قسمت بعدی شرح داده خواهند شد. این پاسخ‌های ایمنی، عفونت و تولید ویروس را به طور نسبی کنترل می‌کنند و این کنترل سبب می‌شود ۱۲ هفته بعد از برخورد اولیه، ویرمی کاهش یابد.

در مرحله بعدی، یعنی در فاز مزمن بیماری، گره‌های لنفی، طحال و دستگاه گوارش محل تکثیر دائمی HIV و تخریب سلولی هستند (به شکل ۷-۲۱ نگاه کنید). در جریان این مرحله از بیماری، سیستم ایمنی در مقابله با عفونت‌های ایجادشده توسط بیشتر میکروب‌های فرصت‌طلب، متعهد است و تظاهرات بالینی عفونت HIV وجود ندارند یا بسیار ناچیز می‌باشند. بنابراین، این مرحله از بیماری HIV را مرحلهٔ نهفتهٔ بالینی (clinical latency period) می‌نامند. اگرچه اکثریت سلول‌های T خون محیطی حاوی ویروس نیستند، با این حال، تخریب سلول‌های $CD4^+$ T در بافت‌های لنفاوی به طور دائم در مرحله نهفته ادامه می‌یابد و تعداد سلول‌های $CD4^+$ T خون محیطی به



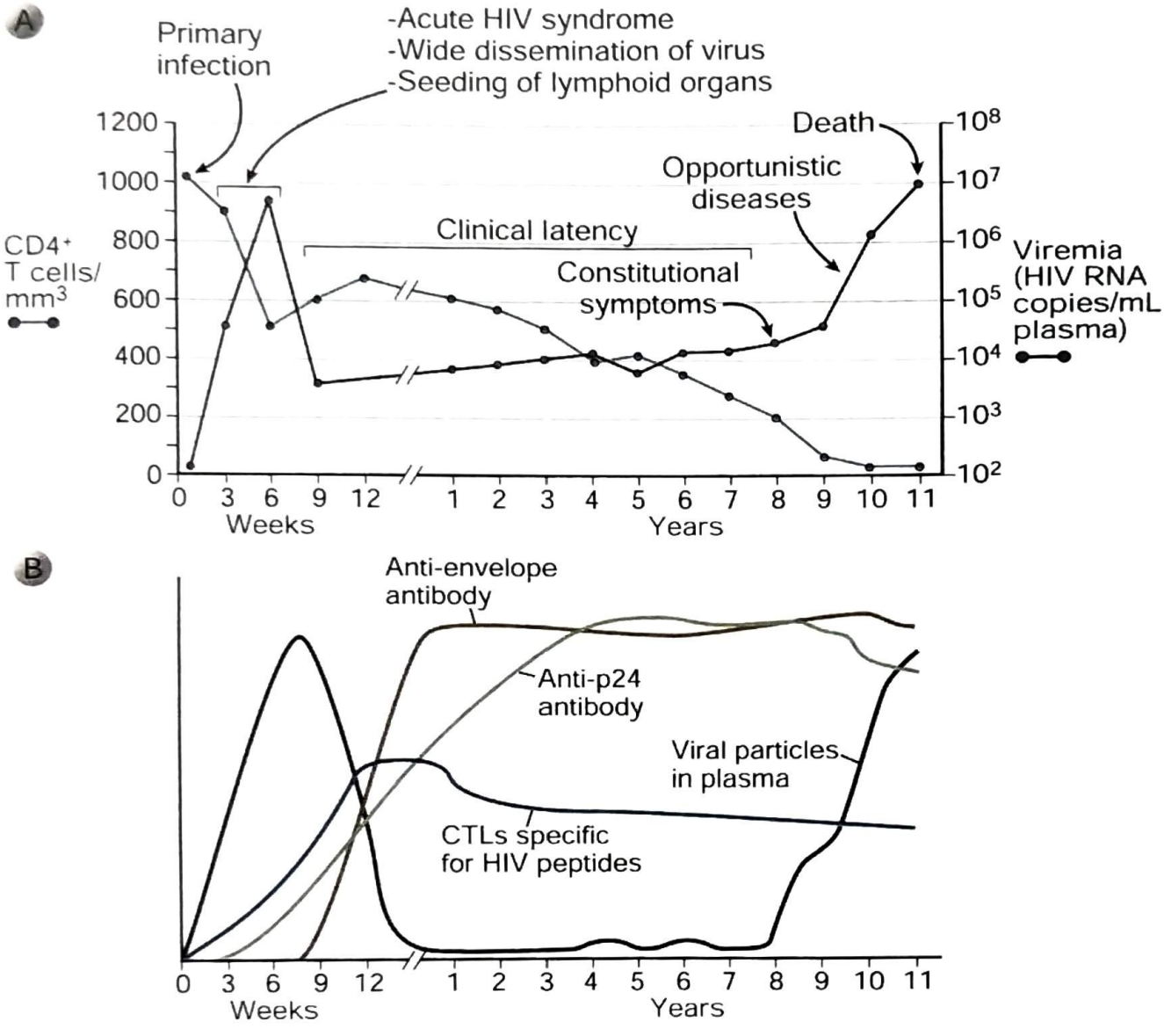
شکل ۷-۲۱. پیشرفت عفونت HIV. پیشرفت عفونت HIV با انتشار پیشروندهٔ ویروس از ناحیهٔ عفونت اولیه به بافت‌های لنفاوی سرتاسر بدن مرتبط می‌باشند. پاسخ ایمنی میزبان، عفونت حاد را به طور موقتی کنترل می‌کند ولی نمی‌تواند جلوی آلوده‌شدن مزمن سلول‌ها را در بافت‌های لنفاوی بگیرد. تحریکات سایتوکاینی القاءشده توسط سایر میکروب‌ها باعث افزایش تولید HIV و پیشرفت به سمت ایدز می‌گردد.

طور تدریجی کاهش می‌یابد (شکل ۸-۲۱). در حالت طبیعی، بیش از ۹۰٪ از تعداد تقریبی $۱۰^{۱۲}$ عدد سلول T بدن، در بافت‌های لنفاوی محیطی و مخاطی یافت می‌شوند و تخمین زده می‌شود که HIV روزانه تا $۱۰^{۹}\times۲$-۱ سلول $CD4^+$ T را از بین می‌برد. در مراحل اولیهٔ بیماری، فرد همچنان به تولید سلول‌های $CD4^+$ T جدید ادامه می‌دهد و در نتیجه سلول‌های $CD4^+$ T موجود در گردش خون به همان سرعتی که تخریب می‌شوند، جایگزین می‌گردند. در این مرحله، تا ۱۰٪ سلولهای $CD4^+$ Tدر اندام‌های لنفاوی آلوده شده‌اند ولی تعداد سلولهای $CD4^+$ T گردشی که در هر زمان خاص آلوده هستند، ممکن است کمتر از ۰/۱٪ کل سلولهای $CD4^+$ T فرد باشد. بالاخره، در طی چندین سال، چرخه‌های پیوستهٔ آلودگی به ویروس، مرگ سلول T و آلودگی جدید منجر به از دست رفتن قابل ملاحظه سلولهای $CD4^+$ T در بافتهای لنفاوی و گردش خون می‌شوند.

مکانیسم‌های نقص ایمنی ناشی از HIV

عفونت HIV در نهایت منجر به اختلال عملکرد سیستم‌های ایمنی آداپتیو و ذاتی می‌شود. شاخص‌ترین نقایص در ایمنی سلولی بوده و می‌تواند اساساً ناشی از تخریب سلول‌های $CD4^+$ T باشد. به نظر می‌رسد هر دو سلول‌های $CD4^+$ T آلوده و احتمالاً غیرآلوده از دست بروند.

کاهش سلول‌های $CD4^+$ T در افراد آلوده به HIV، به طور عمده ناشی از اثرات مستقیم آلودگی این سلول‌ها با HIV می‌باشد. مرگ سلولهای $CD4^+$ T همراه با تولید ویروس در سلولهای آلوده اتفاق می‌افتد و احتمالاً علت اصلی کاهش تعداد این سلولها می‌باشد. اثرات سمی مستقیم متعددی از HIV بر روی سلول‌های $CD4^+$ آلوده شرح داده شده‌اند.



شکل ۸-۲۱. سیر بالینی بیماری HIV. A. ویرمی پلاسما، شمارش سلول‌های T $CD4^+$ خون محیطی و مراحل بالینی بیماری. در حدود ۱۲ هفته بعد از عفونت، ویروس با منشاء خونی (ویرمی پلاسما) به میزان بسیار پائینی کاهش می‌یابد (تنها با آزمایشات حساسی که بر اساس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و با استفاده از آنزیم نسخه‌بردار معکوس انجام می‌گیرند، قابل ردیابی می‌باشد) و برای چندین سال به همین ترتیب باقی می‌ماند. با وجود این، تعداد سلول‌های T $CD4^+$ در این دورهٔ نهفته بالینی به طور پیوسته کاهش می‌یابد که دلیل آن همانند سازی فعال ویروس و آلودگی سلول‌های T در گره‌های لنفی می‌باشد. زمانی که تعداد سلول‌های T $CD4^+$ به کمتر از یک حد بحرانی (تقریباً $200/mm^3$) برسد، احتمال ابتلاء به عفونت و سایر عوارض بالینی ایدز افزایش می‌یابد. **B.** پاسخ ایمنی در برابر عفونت HIV. ۲ تا ۳ هفته بعد از عفونت اولیه، یک پاسخ CTL در برابر HIV قابل تشخیص است که در هفتهٔ ۱۲-۹ به حداکثر خود می‌رسد. در این مدت، تکثیر شدید کلون‌های سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی ویروس اتفاق می‌افتد و در هفتهٔ ۱۲، تا ۱۰٪ CTLهای بیمار برای HIV ویژگی دارند. در هفتهٔ ۱۲، پاسخ ایمنی هومورال در برابر HIV به حداکثر خود می‌رسد.

- فرآیند تولید ویروس، همراه با بروز gp41 در غشای پلاسمائی و جوانه‌زدن ذرات ویروسی، ممکن است منجر به افزایش نفوذپذیری غشای پلاسمائی و ورود مقادیر کشندهٔ کلسیم گردد، که باعث القاء آپوپتوزیس یا لیز اسمزی سلول به دلیل هجوم آب به داخل سلول می‌شود.
- تولید ویروس می‌تواند با ساخت پروتئینهای سلولی تداخل نماید و موجب مرگ سلول شود.

علاوه بر القای مرگ سلول‌های $CD4^+$ T آلوده شده به واسطه ویروس، مکانیسم‌های دیگری برای تخلیه و تخریب سلول‌های آلوده به HIV پیشنهاد می‌گردد. یکی از مکانیسم‌ها، مربوط به فعال‌شدن مزمن سلول‌های غیرعفونی با عفونت‌هایی که در بیماران با HIV شایع هستند و همچنین تولید سایتوکاین در پاسخ به این عفونت‌ها در HIV می‌باشد. به دنبال فعال‌شدن مزمن سلولهای T، ممکن است این سلول‌ها، مستعد آپوپتوزیس شوند. مسیر مولکولی درگیر در این نوع مرگ سلولی ناشی از فعال‌شدن خصوصاً در زمینهٔ HIV (عموماً، بسیاری از سلول‌های $CD4^+$ T فعال شده خصوصاً سلول‌های Th1 به واسطهٔ اتصالات FASL-FAS از بین می‌روند)، تاکنون شناخته نشده است. مرگ آپوپتوتیک لنفوسیتهای فعال‌شده می‌تواند نشان‌دهندهٔ این یافته باشد که کاهش سلولهای T تا حدود زیادی بر تعداد سلولهای آلوده به HIV برتری پیدا می‌کند. همان‌گونه که قبلاً اشاره شد CTLهای اختصاصی HIV در بسیاری از بیماران مبتلا به ایدز وجود دارند و می‌توانند سلول‌های $CD4^+$ T آلوده را از بین ببرند و برخی سلول‌های آلوده نیز احتمالاً به واسطهٔ پیروپتوز از بین بروند. علاوه بر این، آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های پوششی HIV به سلول‌های $CD4^+$ T آلوده به HIV اتصال یافته و آنها را مورد هدف سایتوتوکسی‌سیتهٔ سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی (ADCC) قرار می‌دهند. gp120 به CD4 تازه ساخته‌شده در درون سلول متصل می‌شود و از روند پردازش طبیعی پروتئینها در شبکهٔ اندوپلاسمی جلوگیری می‌کند و باعث مهار بروز سطحی CD4 می‌شود و سلولها توانایی پاسخ‌دهی به تحریک آنتی‌ژنی را از دست می‌دهند. نقش نسبی این مکانیسم‌های غیر مستقیم در حذف سلول‌های $CD4^+$ T در بیماران آلوده به HIV نامشخص بوده و مورد تناقص می‌باشد.

نقایص عملکردی در سیستم ایمنی افراد آلوده به HIV. ***نقص ایمنی ناشی از حذف سلول‌های $CD4^+$ T را تشدید می‌کند.*** این نقایص عملکردی، شامل کاهش پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌های ایمنی هومورال غیرخنثی کننده و با شدت کمتر می‌باشد. با این که حتی ممکن است سطح Ig سرمی افزایش یافته باشد. نقایص ممکن است ناشی از اثرات مستقیم عفونت HIV بر سلول‌های $CD4^+$ T باشند، نظیر اثرات gp120 محلول آزادشده از سلول‌های آلوده که به سلول‌های غیر آلوده متصل می‌شود. برای نمونه، CD4 متصل به gp120 نمی‌تواند با مولکول‌های MHC کلاس II بر سطح APCها وارد واکنش شود و در نتیجه پاسخ‌های سلول T در برابر آنتی‌ژن‌ها مهار می‌شوند. همچنین، اتصال gp120 به CD4 سیگنال‌هائی جهت کاهش تنظیمی عملکرد سلول‌های T یاریگر ارسال می‌کند. بعضی مطالعات نشان می‌دهند که در بیماران آلوده به HIV، تعداد سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ $CD25^+$ افزایش می‌یابد، ولی تاکنون مشخص نشده است که این یافته وجود دارد یا این که این سلول‌ها در واقع در ایجاد ایمنی معیوب، شرکت می‌کنند.

ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های دندریتی فولیکولی (FDC) ممکن است به وسیلهٔ HIV آلوده شده یا صدمه ببینند و اختلالات آنها در پیشرفت نقص ایمنی مشارکت می‌نمایند.

- گرچه ماکروفاژها مستعد عفونت با HIV می‌باشند اما به اثرات سایتوپاتیک ویروس HIV نسبتاً مقاوم می‌باشند. ماکروفاژها ممکن است از طریق مسیر مستقل از gp120/gp41 نظیر فاگوسیتوز سایر سلول‌های آلوده یا اندوسیتوز ویریون‌های HIV پوشیده شده از آنتی‌بادی با واسطهٔ پذیرندهٔ Fc نیز آلوده شوند. چون ماکروفاژها به وسیلهٔ ویروس آلوده می‌شوند ولی معمولاً توسط HIV کشته نمی‌شوند، در نتیجه به صورت مخزن ویروس در می‌آیند. درحقیقت، در بسیاری از بافت‌های بیماران مبتلا به ایدز به ویژه مغز، مقدار HIV موجود در ماکروفاژها بسیار زیادتر از ویروس موجود در سلولهای T می‌باشد. اعمال عرضهٔ آنتی‌ژن و ترشح سایتوکاین در ماکروفاژهای آلوده به HIV نیز ممکن است دچار اختلال شده باشند.
- سلول‌های دندریتیک نیز می‌توانند HIV را به دام انداخته و لذا می‌توانند به وسیلهٔ HIV آلوده می‌شوند. سلول‌های دندریتیک همانند ماکروفاژها مستقیماً توسط عفونت HIV آسیب نمی‌بینند. با این حال، این سلول‌ها در جریان روند عرضهٔ آنتی‌ژن، تماس نزدیکی با سلول‌های T دست‌نخورده برقرار می‌کنند. تصور می‌شود

که سلول‌های دندریتیک در حین تماس با سلول‌های T دست‌نخورده، آنها را آلوده می‌کنند و این روش می‌تواند مسیری برای گسترش عفونت به شمار رود.

- سلول‌های دندریتیک فولیکولار (FDCs) در مراکز زایگر گره‌های لنفی و طحال مقادیر زیادی HIV را بر سطوح گستردهٔ خود به دام می‌اندازند و این عمل را تا حدودی از طریق اتصال با واسطهٔ پذیرندهٔ Fc به ویروس پوشیده شده از آنتی‌بادی انجام می‌دهند. اگرچه FDCها به طور مؤثری آلوده نمی‌شوند، ولی حداقل از دو طریق در بیماریزائی نقص ایمنی وابسته به HIV شرکت می‌کنند. اول، سطح FDC مخزنی برای HIV است که می‌تواند ماکروفاژها و سلول‌های $CD4^+$ T را در گره‌های لنفی آلوده نماید. دوم، اعمال طبیعی FDCها در پاسخ‌های ایمنی مختل می‌شوند و بالاخره توسط ویروس از بین می‌روند. اگرچه مکانیسم‌های مرگ القاءشده توسط HIV در FDCها شناخته نشده است ولی نتیجهٔ کلی از بین‌رفتن شبکهٔ FDC در گره‌های لنفی و طحال، به هم‌خوردن ساختار عملکردی سیستم لنفاوی محیطی می‌باشد. سلول‌های Tfh در مراکز زایا احتمالاً به مخازنی برای ویروس HIV تبدیل شوند که در ادامه بحث خواهیم کرد.

مخازن HIV و ترن‌اور (turnover) ویروس

ویروس موجود در خون بیماران به طور عمده توسط سلول‌های $CD4^+$ T آلوده که عمر کوتاهی دارند و به میزان کمتر به وسیله سایر سلولهای آلوده تولید می‌شود. سه مرحلهٔ کاهش در ویرمی پلاسما در بیماران درمان شده با داروهای ضد رتروویروس مشاهده شده یا بر اساس مدل‌سازی ریاضی پیش‌بینی شده است و این منحنی‌های کاهش برای تخمین انتشار HIV در مخازن سلولی مختلف به کار رفته‌اند. به نظر می‌رسد بیش از ۹۰ درصد ویروس پلاسما به وسیله سلول‌های T فعال و خاطره $CD4^+$ که منبع اصلی ویروس در افراد آلوده می‌باشند، تولید می‌شود. تقریباً $\frac{2}{3}$ مخازن ویروس HIV در سیستم ایمنی مخاطی، عمدتاً در دستگاه گوارش، و حدود $\frac{1}{3}$ در غدد لنفاوی وجود دارد. اگرچه تلاش‌های زیادی برای افزایش ایمنی افراد و پاکسازی کامل ویروس در افراد آلوده در حال انجام است (که اغلب به عنوان درمان HIV شناخته می‌شوند)، ولی ماندگاری مخازن ویروس HIV به عنوان عامل گیج کننده محسوب می‌گردد. بسیاری از ویروس‌های نهفته در مخازن ویروسی به طور نسبی از دسترسی سیستم ایمنی میزبان به دور می‌باشند. فرض بر این است که ویروس‌های نهفته در سلول‌های Tfh در مناطق روشن مراکز زایگر از دسترس سلول‌های $CD8^+$ T سایتوتوکسیک در امان باشند. برخی از ویروس‌های پلاسما احتمالاً توسط ماکروفاژها تولید می‌شوند که ترن‌اور پایین‌تری دارند (نیمه عمری در حدود ۲ هفته). چنین فرض می‌شود که مقدار اندکی از ویروس، شاید به میزان ۱٪ در سلول‌های T خاطره‌ای آلوده، به صورت نهفته وجود دارند. به علت عمر طولانی سلول‌های خاطره‌ای، حتی اگر تمام چرخه‌های جدید عفونت متوقف شوند، ده‌ها سال طول می‌کشد تا این منبع ویروسی حذف شود.

تظاهرات بالینی بیماری HIV

حجم وسیعی از اطلاعات درباره اپیدمیولوژی و سیر بالینی عفونت HIV به دست آمده است. از آنجا که درمان دارویی علیه رتروویروس در حال پیشرفت است، بسیاری از تظاهرات بالینی در حال تغییر است. در قسمت بعدی، تظاهرات کلاسیک عفونت HIV را شرح می‌دهیم و در زمان مناسب، به تابلوهای در حال تغییر آن، می‌پردازیم.

انتقال HIV و اپیدمیولوژی ایدز

ویروس به سه طریق اصلی از یک فرد به دیگری منتقل می‌شود:

- ***تماس نزدیک جنسی*** بین زوج‌های غیر هم‌جنس‌باز (شایعترین روش انتقال در آفریقا و آسیا است) یا بین دو مرد که با یکدیگر سکس دارند، متداول‌ترین راه انتقال می‌باشد. در نواحی صحرایی آفریقا که میزان عفونت از تمام نقاط دنیا بیشتر است (هر روز تقریباً چندین هزار مورد جدید شناسایی می‌شود)، بیش از نیمی از افراد آلوده، زنان هستند.
- ***انتقال HIV از مادر به کودک*** مسئول قسمت اعظم موارد ایدز در کودکان می‌باشد. این نوع انتقال به طور عمده در رحم یا در حین زایمان اتفاق می‌افتد، اگرچه

انتقال از طریق شیر پستان نیز امکان‌پذیر است.

- ***تزریق خون یا فرآورده‌های خونی آلوده به یک گیرنده***، همچنین یک راه متداول انتقال HIV است. استفاده از سوزن‌های مشترک به وسیلهٔ مصرف‌کنندگان مواد مخدر تزریقی شایعترین شکل این نوع انتقال می‌باشد. HIV می‌تواند برای مدت ۶ هفته در سر سرنگ مصرف شدهٔ آلوده در شرایط آب و هوایی معتدل به صورت عفونی باقی بماند. با پیشرفت روش‌های غربالگری روتین آزمایشگاهی، انتقال خون یا فرآورده‌های خونی بخش ناچیزی از آلودگی‌های HIV را از نظر بالینی تشکیل می‌دهد.

سیر بالینی عفونت HIV

با اندازه‌گیری مقدار ویروس در پلاسمای بیمار و نیز شمارش سلول‌های $T\,CD4^+$ خون، می‌توان سیر بیماری HIV را پیگیری نمود (به شکل ۸-۲۱ نگاه کنید). ۳ فاز از بیماری شناخته شده است.

- ***مرحله حاد***، که سندرم HIV حاد نیز نامیده می‌شود، مرحله ویرمی است که با تظاهرات غیراختصاصی عفونت، مشخص می‌شود. به طور معمول، این مرحله در ۵۰٪ تا ۷۰٪ بالغین آلوده، ۳ تا ۶ هفته بعد از عفونت، ایجاد می‌شود. در این مرحله یک افزایش نیزه‌ای (spike) در تعداد ویروس‌های پلاسما و کاهش نسبتاً کم تعداد سلول‌های $T\,CD4^+$ به وجود می‌آید ولی تعداد سلول‌های $T\,CD4^+$ خون اغلب به حد نرمال برمی‌گردد. با این وجود، در بسیاری از بیماران، عفونت مخفی است و هیچ نشانه‌ای وجود ندارد.
- ***مرحله مزمن از دوره کمون بالینی*** ممکن است چندین سال ادامه پیدا کند. در طول این مدت، ویروس داخل بافت‌های لنفاوی می‌ماند و از دست‌رفتن سلول‌های $T\,CD4^+$، از طریق جایگزین‌شدن از پیش تازها، اصلاح می‌شود. بیماران بدون علامت هستند و یا از عفونت‌های خفیف رنج می‌برند. در طی ۲ تا ۶ ماه بعد از عفونت، غلظت ویروس‌های پلاسما در یک نقطه (set point) ویژه‌ای ثابت می‌ماند که در میان بیماران مختلف، متفاوت است. سطح این نقطه تنظیمی و تعداد

جدول ۷-۲۱. تظاهرات بالینی عفونت HIV

مرحلهٔ بیماری	تظاهرات بالینی
بیماری HIV حاد	تب، سردرد، گلودرد همراه با فارنژیت، لنفادنوپاتی ژنرالیزه، بثورات جلدی
مرحلهٔ نهفتهٔ بالینی	کاهش تعداد سلولهای $T\ CD4^+$ خون
ایدز	عفونتهای فرصت‌طلب:
	پروتوزوآ (توکسوپلاسما، کریپتوسپوریدیوم)
	باکتریها (مایکوباکتریوم اویوم، نوکاردیا، سالمونلا)
	قارچها (کاندیدا، کریپتوکوکوس نئوفورمنس، کوکسیدیوئید ایمیتیس، هیستوپلاسما کپسولاتوم، پنوموسیستیس)
	ویروسها (سایتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس، واریسلا - زوستر)
	تومورها
	لنفومها (شامل لنفوم سلول B وابسته به EBV)
	سارکوم کاپوزی
	کارسینوم گردن رحم
	نقایص عصبی‌شناختی
	سندرم تحلیل بدنی (wasting syndrome)

سلول‌های $T\,CD4^+$ خون، می‌توانند به خوبی پیشرفت بیماری را از لحاظ بالینی پیش‌بینی کنند. همچنان که بیماری پیشرفت می‌کند، بیماران مستعد عفونت‌های دیگر می‌شوند و پاسخ‌های ایمنی به این عفونت‌ها می‌تواند تولید HIV را تحریک کند و تخریب بافت‌های لنفاوی را تسریع کند. همان طور که قبلاً بحث شد محرک‌هایی که سبب فعال‌شدن سلول‌های T آلوده می‌شوند نظیر آنتی‌ژن‌ها و سایتوکاین‌های مختلف می‌توانند نسخه‌برداری از ژن HIV را افزایش دهند. سایتوکاین‌هایی مانند TNF که توسط سیستم ایمنی ذاتی در پاسخ به عفونت‌های میکروبی تولید می‌شوند به ویژه در بالابردن تولید HIV مؤثر هستند. بنابراین سیستم ایمنی در همان حال که تلاش می‌کند تا سایر میکروب‌ها را ریشه‌کن کند، سبب تخریب خود به وسیله

HIV می‌شود. مثال غم‌انگیز از چیزی که آن را انهدام از درون می‌نامند.

- **زمانی‌که تعداد سلول‌های $TCD4^+$ خون به پائین‌تر از $200/mm^3$ رسید، بیماری HIV به مرحلهٔ نهائی خود یعنی ایدز وارد می‌شود.** ویرمی HIV به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد چون تکثیر ویروس در سایر مخازن آن (غیر از T) به صورت کنترل‌نشده بالا می‌رود. بیماران مبتلا به ایدز از مجموعه‌ای از عفونت‌های فرصت‌طلب، بدخیمی‌ها، کاشکسی (سندرم تحلیل بدنی HIV)، نارسائی کلیوی (نفروپاتی HIV) و بیماری CNS (انسفالوپاتی ایدز که امروزه تحت عنوان نقایص نورودژنراتیو وابسته به HIV یا HAND شناخته می‌شود) رنج می‌برند (به جدول ۷-۲۱ نگاه کنید). چون سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال در برابر میکروب‌های مختلف مورد نیاز هستند، در نتیجه کاهش آنها دلیل اصلی افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌های متعدد در بیماران مبتلا به ایدز محسوب می‌شود. علاوه بر این، بسیاری از تومورها در بیماران مبتلا به ایدز دلیل ویروسی دارند و شیوع آنها در این بیماران نشان‌دهندهٔ ناتوانی بیماران آلوده به HIV در ایجاد پاسخ ایمنی مؤثر بر علیه ویروس‌های سرطان‌زا می‌باشد. کاشکسی غالباً در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی مزمن دیده می‌شود و نشان دهندهٔ مجموعه‌ای از اثرات سایتوکاین‌های التهابی (مانند TNF) بر روی اشتها و متابولیسم می‌باشد. بیماری CNS در ایدز احتمالاً ناشی از آسیب عصبی توسط ویروس یا پروتئین‌های ویروسی رهاشده مانند gp120 و Tat و نیز اثرات سایتوکاین‌های آزادشده توسط سلول‌های میکروگلیال آلوده می‌باشد.

اگرچه برای اکثر موارد شدید بیماری، این خلاصه از سیر بالینی، صادق است، میزان پیشرفت به سمت بیماری بسیار متغیر است و بعضی افراد برای مدت طولانی پیشرفتی به سمت بیماری ندارند. مکانیسم‌های احتمالی در این عدم پیشرفت بعداً شرح داده می‌شود. به‌گونه‌ای مهم، درمان ضد ویروسی که امروزه به خوبی در دسترس است، سیر بیماری را تغییر داده، بروز عفونت‌های فرصت‌طلب (مانند پنوموسیستیس) و تومورها (نظیر سارکوم کاپوزی) را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داده است.

پاسخ‌های ایمنی در برابر HIV

پاسخ ایمنی ذاتی به HIV و فاکتورهای محدود کنندهٔ میزبان

فاکتورهای محدود کننده میزبان، عفونت ویروسی را مهار می‌کند ولی بسیاری از پروتئین‌های ویروسی جهت مقابله با اثرات فاکتورهای محدود کننده تکامل یافته‌اند. فاکتورهای محدود کننده میزبان در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به HIV در اکثر متون به بهترین وجه توصیف شده‌اند. HIV از طریق تعدادی از مولکول‌های شناسایی کننده الگو شامل TLRها و RIG-1 شناسایی می‌شوند. دو حسگر کلیدی برای تشخیص فراورده‌های حاصل از نسخه‌برداری معکوس ویروسی در اوایل عفونت پروتئین ۱۶ قابل القاء با اینترفرون (IFI16) و سنتاز Cyclic GMP-AMP (cGAS) می‌باشند و هر دو در فصل ۴ توضیح داده شده‌اند. IFI16 می‌تواند به cDNA حاصل از HIV متصل شده و از طریق آداپتور STING، پروتئین کیناز TBK1 و فاکتورهای نسخه‌برداری IRF3 و IRF7 سیگنال‌رسانی کند. این سیگنال‌رسانی تولید اینترفرون تیپ ۱ و بیان فاکتورهای محدودکنندهٔ میزبان نظیر ApoBEC3، TRIM5α، SAMHD1 و tetherin را القاء می‌کند. همگی بعداً شرح داده شده می‌شوند.

tetherin از فاکتورهای میزبان است که از آزادسازی ویریون از سلول‌های خاصی جلوگیری می‌کند. این مولکول از تجمع برخی ویروس‌های خاص نظیر HIV جلوگیری می‌کند و این مهار جوانه‌زدن می‌تواند به واسطهٔ پروتئین VPU در HIV ممانعت گردد. سلول‌های میزبان یک سری فاکتورهای محدود کننده خاص نظیر **پروتئین ApoBEC3** (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide like 3) را درون ذرات ویروسی ادغام می‌کنند. این پروتئین یک سیتیدین دآمیناز است که در سلول‌های آلوده در تکثیر ویروس تداخل ایجاد می‌کند. پروتئین Vif در HIV با هدف قراردادن پروتئین ApoBEC3 برای یوبی‌کوئیتینه شدن و تخریب پروتئازومی، نهایتاً افزایش تکثیر ویروس را باعث می‌شوند. در سلول‌های آلوده، یک فاکتور مهم محدودکنندهٔ میزبان، TRIM5α، عضوی از

TRIM (tripartite motif) از خانوادهٔ لیگاز E3 یوبی‌کوئیتین می‌باشد. TRIM5α با پروتئین‌های کپسید ویروس تعامل برقرار می‌کند و باعث از دست رفتن پوشش ویروس قبل از بلوغ آن و تخریب پروتئازومی ساختارهای ترانس‌کریپتاز معکوس ویروس می‌گردد. همچنین می‌تواند ترانس‌لوکاسیون هسته‌ای ساختارهای پیش‌ادغامی ویروس را بلوکه کند. SAMHD1 (SAM domain and HD domain 1) یک آنزیم میزبان است که دزوکسی‌نوکلئوزید تری‌فسفات داخل سلولی را هیدرولیز و انباشته می‌کند و بنابراین از سنتز DNA ویروس از طریق ترانس‌کریپتاز معکوس ممانعت می‌کند. گونه‌های ویروسی HIV-2 پروتئینی به نام Vpx تولید می‌کند که فعالیت SAMHD1 را مهار می‌کند.

بسیاری از پاسخ‌های ایمنی ذاتی به HIV شرح داده شده‌اند که شامل تولید پپتیدهای ضد میکروبی (دیفنسین) و فعال‌شدن سلول‌های NK، سلول‌های دندریتیک (به ویژه سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئیدی تولید کننده اینترفرون‌های تیپ ۱) و سیستم کمپلمان می‌باشند.

پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به HIV

پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی اختصاصی HIV پس از عفونت گسترش می‌یابند اما عموماً حفاظت محدودی ایجاد می‌کنند. پاسخ ایمنی اولیه به عفونت HIV در اصل شبیه پاسخ ایمنی به سایر ویروس‌ها است و جهت پاکسازی عمدهٔ ویروس‌های موجود در خون و سلول‌های T گردشی به کار گرفته می‌شود. با این حال واضح است که این پاسخ‌های ایمنی در ریشه‌کنی HIV ناتوان است و عفونت سرانجام بر سیستم ایمنی فرد غلبه می‌کند. علیرغم کارایی ضعیف پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی، شناسایی آنها به سه دلیل مهم است. ابتدا، پاسخ‌های ایمنی ممکن است برای میزبان مضر باشد. برای مثال، با تحریک برداشت ویروس‌هایی که اوپسونیزه شده‌اند به درون سلول‌های آلوده نشده، از طریق اندوسیتوز با واسطهٔ پذیرنده Fc. دوم، آنتی‌بادی‌های به‌وجود آمده علیه HIV، مارکرهای تشخیصی عفونت HIV هستند که برای طیف وسیعی از تست‌های غربالگری به کار می‌روند. سوم، طراحی واکسن مؤثر برای ایمونیزاسیون علیه HIV که نیاز به دانش و شناخت پاسخ‌های سیستم ایمنی دارد و عموماً محافظت کننده باشند (در ارتباط با حفاظت).

پاسخ ایمنی آداپتیو اولیه در برابر عفونت HIV با گسترش شدید سلول‌های $CD8^+$ T مشخص می‌شود که برای پپتیدهای HIV اختصاصی هستند. در عفونت حاد، تقریباً ۱۰٪ یا تعداد بیشتری از سلول‌های $CD8^+$ T در گردش برای gag و سایر پروتئین‌های ویروس HIV اختصاصی هستند. این CTLها، عفونت را در مرحله اولیه کنترل می‌کنند (به شکل ۸-۲۱ نگاه کنید)، ولی در نهایت، به علت سرعت فرار ویروس‌های موتانت (سویه‌های با آنتی‌ژن‌های موتاسیون یافته)، این سلول‌ها ناکارآمد می‌باشند. سلول‌های $CD4^+$ T هم به ویروس‌ها پاسخ می‌دهند و این سلول‌های $CD4^+$ T می‌توانند در کنترل ویروسی از راه‌های مختلف شرکت کنند. پاسخ $CD4^+$ T مؤثر به عنوان منبع کمک برای ساخت سلول‌های T خاطره‌ای $CD8^+$ لازم است، همچنین نشان داده شده است که سلول‌های $CD4^+$ T، سبب نابودی سلول‌های آلوده به HIV می‌شوند. اهمیت پاسخ‌های CTL در کنترل HIV با تکامل ویروس زیر فشار سیستم ایمنی شناخته شد که منجر به ایجاد گونه‌هایی از ویروس شدند که اپی‌توپ‌های CTL خود را از دست داده بودند. تکامل ویروس منجر به از دست‌دادن اپی‌توپ‌های شناخته شده توسط سلول‌های $CD4^+$ T نیز می‌شود که نشان می‌دهد هم سلول‌های $CD4^+$ و هم $CD8^+$ در دفاع میزبان علیه ویروس مشارکت می‌کنند.

۶ تا ۹ هفته بعد از آلودگی با HIV، پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر انواعی از آنتی‌ژن‌های ویروس قابل ردیابی هستند. به نظر می‌رسد که ایمونوژنیک‌ترین مولکول‌های HIV برای تحریک پاسخ‌های آنتی‌بادی، گلیکوپروتئین‌های پوششی باشند و تیترهای بالائی از آنتی‌بادی‌های ضد - gp120 و ضد- gp41 در بیشتر افراد آلوده به HIV وجود دارند. سایر آنتی‌بادی‌های ضد HIV که اغلب در سرم بیماران یافت شده‌اند، شامل آنتی‌بادی‌های ضد p24، ترانس کریپتاز معکوس و فرآورده‌های *gag* و *pol* می‌باشند (به شکل ۸-۲۱ نگاه کنید). تأثیر این آنتی‌بادی‌ها بر سیر بالینی عفونت HIV قطعی نیست. آنتی‌بادی‌های اولیه عموماً خنثی‌کننده نیستند و بنابراین مهارکننده‌های ضعیف عفونت‌زایی ویروس یا اثرات سیتوپاتیک هستند. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه gp120، ۲ تا ۳ ماه بعد از عفونت اولیه توسعه می‌یابند ولی این آنتی‌بادی‌ها نمی‌توانند

از عهده ویروس برآیند، چون ویروس سریعاً می‌تواند اپی‌توپ‌های غالب ایمنی در گلیکوپروتئین‌های پوششی خود را تغییر دهد. در افرادی که برای چند سال با ویروس HIV-1 آلوده شده‌اند، تعیین توالی زنجیره‌های سنگین و سبک سلول‌های B اختصاصی gp-140 وجود آنتی‌بادی‌های خنثی کننده وسیع‌الطیف را نشان داده است. به طریقی جالب و به دلایل ناشناخته تنها حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد افراد مبتلا به عفونت مزمن، آنتی‌بادی خنثی کننده تولید می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها به جایگاهی در سطح پروتئین ویروسی متصل می‌شوند که ویروس توانایی ایجاد موتاسیون در آن را ندارد. نظیر محل اتصال گلیکوپروتئین ۱۴۰ (gp140) به CD4. بنابراین، این آنتی‌بادی‌ها در پاکسازی ویروس مؤثر هستند. ویژگی بارز تمام این آنتی‌بادی‌ها گزینش آنها بعد از هیپرموتاسیون سوماتیک وسیع است که دلالت بر پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر دارد. به بیان دیگر گنجینه لنفوسیت‌های B بکر شروع کننده، که اختصاصی HIV هستند، در ابتدا شامل سلول‌های B هستند که رسپتورهای آنتی‌ژنی آنها به صورت ضعیف به بعضی اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی مانند جایگاه اتصال گلیکوپروتئین 140 به CD4 متصل می‌شود. دفعات متعدد هیپرموتاسیون سوماتیک و گزینش که در یک عفونت بلندمدت روی می‌دهد، به تدریج جمعیت‌هایی از سلول B تولید می‌کند که با افینیی بالا به اپی‌توپ‌های اصلی، که به سختی شناسایی می‌شوند، متصل می‌گردند. یکی از اهداف واکسیناسیون تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده وسیع‌الطیف و با افینیتی بالاست، ولی به دلیل نیاز به القای میزان بالای هایپرموتاسیون سوماتیک جهت نیل به این هدف تاکنون این امر به صورت مستمر ممکن نشده است.

مکانیسم‌های گریز ایمنی توسط HIV

HIV نمونه یک پاتوژن عفونی است که با تخریب سیستم ایمنی از دفاع میزبان می‌گریزد. ما قبلاً بر برخی مکانیسم‌های به کار گرفته شده توسط ویروس برای فرار از فاکتورهای محدود کنندهٔ میزبان و نیز سیستم ایمنی ذاتی اشاره کرده‌ایم. علاوه بر این، HIV ویژگی‌های متعددی دارد که به فرار آن از ایمنی آداپتیو احتمالاً کمک می‌کند.

میزان بسیار بالائی از موتاسیون در HIV اتفاق می‌افتد که دلیل آن نسخه‌برداری معکوس مستعد به خطا (error-prone reverse transcription) می‌باشد و به این ترتیب ویروس می‌تواند از روند شناسائی توسط آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T که در پاسخ به پروتئین‌های ویروسی تولید شده‌اند، بگریزد. ناحیه‌ای از مولکول gp120 به نام حلقهٔ V3 یکی از متغیرترین بخش‌های آنتی‌ژنیک ویروس است و تنوع زیادی در HIVهای جداشده از یک فرد در زمان‌های مختلف نشان می‌دهد. تعداد زیادی از اپی‌توپ‌های ویروس می‌توانند به عنوان اهداف بالقوه طیف وسیعی از آنتی‌بادی‌های خنثی کننده عمل کنند. این اپی‌توپ‌ها به وسیله قندهای N-linked حجیم که سپر گلیکانی HIV نامیده می‌شوند، محافظت می‌گردند.

سلول‌های آلوده به HIV با کاهش‌دادن میزان بروز مولکول‌های MHC کلاس I از گزند CTLها فرار می‌کنند. پروتئین HIV Nef بروز مولکولهای MHC کلاس I را مهار می‌کند و برای این منظور، فروبری این مولکولها را به درون سلولها افزایش می‌دهد. سایر مکانیسم‌های مهار ایمنی با واسطهٔ سلول در برخی موارد نشان داده شده‌اند. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، این مکانیسم‌ها شامل مهار ترجیحی سایتوکاین Th1، فعال‌سازی سلول‌های T تنظیمی و سرکوب عملکردهای سلول دندریتیک می‌باشند. مکانیسم‌های این عملکردهای ویروسی به همراه اهمیت بیماریزایی آنها اثبات نشده است.

کنترل‌کننده‌های ممتاز و غیر پیشرفت‌کننده‌های طولانی‌مدت: یک نقش احتمالی برای ژن‌های میزبان

اگرچه بسیاری از افراد آلوده با HIV در نهایت به AIDS مبتلا می‌شوند، اما حدود ۱٪ از افرادی که آلوده شده‌اند مبتلا به بیماری نمی‌شوند. این افراد شمارش بالای سلول‌های $T\,CD4^+$ و $CD8^+$ دارند، به درمان نیاز ندارند و ویرمی دائمی دارند اما به بیماری حداقل برای ۱۰ تا ۱۵ سال مبتلا نمی‌شوند. براساس درجه ویرمی، این گروه می‌توانند به دو زیرگروه تقسیم شوند: غیرپیشرفت‌کننده‌های بلندمدت که ویرمی قابل تشخیص در حد ۵۰۰۰ کپی RNA مربوط به HIV-1 در میلی‌لیتر خون دارند؛ و یک زیرگروه بسیار کوچکتر از کنترل‌کننده‌های خوب که بار ویروسی را در حد ۵۰ کپی یا

کمتر از RNA ویروس HIV-1 در میلی‌لیتر خون حفظ می‌کنند. علاقه بسیاری بر فهم اساس ژنتیکی کنترل HIV با معاینه این افراد به صورت مطالعات کوهورت با جزئیات وجود دارد. تاکنون، یک نقش قوی برای لوکوس MHC در محافظت افراد و مهار پیشرفت با مطالعات ارتباط ژنتیکی پیشنهاد شده است. یک نوع لوکوس اختصاصی HLA کلاس I با فقدان پیشرفت بیماری مرتبط شده‌اند. برخی کنترل کننده‌های خوب پاسخ‌های قوی $CD8^+$ T را علیه پپتیدهای به شدت حفاظت شدهٔ ویروسی القا می‌کنند که به واسطه آن ویروس نتواند بدون از بین رفتن قدرت عفونت‌زایی، جهش کند. ما پیش از این اهمیت توارث حذف هموزیگوت 32-bp در CCR5 را در محافظت علیه عفونت ذکر کردیم و سایر فاکتورهای ژنتیکی شرکت‌کننده در مقاومت نیز احتمالاً در سال‌های آینده مشخص خواهند شد.

درمان و پیشگیری ایدز و پیشرفت واکسن

کوشش‌های تحقیقاتی فعال برای گسترش عواملی که بتوانند با چرخهٔ زندگی ویروس تداخل نمایند، در حال انجام هستند. در حال حاضر، برای درمان عفونت HIV و ایدز به صورت روتین از سه گروه داروهای ضدویروسی به صورت توأم استفاده می‌شود که مولکول‌های ویروسی را مورد هدف قرار می‌دهند که مشابه آنها در انسان یافت نشده است. اولین گروه داروئی ضد رتروویروس که به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند، آنالوگ‌های نوکلئوزیدی هستند که فعالیت نسخه‌بردار معکوس ویروسی را مهار می‌کنند. این داروها شامل آنالوگ‌های داکسی تیمیدین نوکلئوزید مانند ۳´ - آزیدو - ۳´ - داکسی تایمیدین ([AZT] azido - 3´ - deoxythymidine - 3´)، عوارض جانبی شدید می‌باشند. همچنین در برخی بیماران ویروس نسبت به داروهایی که مصرف می‌شود از خود مقاومت نشان می‌دهد. این مشکل معمولاً با سکانس کردن ژنوم ویروس برای یافتن موتاسیون‌های ایجاد کنندهٔ مقاومت دارویی برطرف می‌شود. استفادهٔ نامناسب از این داروها توسط بیماران نیز یک مشکل اساسی می‌باشد. پروفیلاکسی قبل از قرارگرفتن در معرض (Pre-exposure prophylaxis: PrEP) با استفاده از یک قرص حاوی دو بازدارندهٔ ترانس‌کریپتاز معکوس متفاوت از نظر مکانیسم برای محافظت از افرادی که HIV ندارند اما در معرض ابتلا قرار دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگرچه PrEP در برخی آنالوگ‌های داکسی‌سیتیدین نوکلئوزید و آنالوگ‌های داکسی‌آدنوزین هستند. زمانی که این داروها به تنهائی مصرف می‌شوند، در کاهش قابل ملاحظهٔ میزان RNA پلاسمائی HIV برای چندین ماه تا چندین سال مؤثر می‌باشند. معمولاً این داروها جلوی پیشرفت بیماری ایجاد شده توسط HIV را نمی‌گیرند که دلیل عمدهٔ آن پیدایش ویروس‌هائی با اشکال موتاسیون‌یافتهٔ آنزیم نسخه‌بردار معکوس است که نسبت به این داروها مقاوم هستند. مهارکننده‌های غیر نوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس به طور مستقیم به آنزیم متصل می‌شوند و عملکرد آن را مهار می‌کنند. مهارکننده‌های پروتئاز ویروسی ساخته شده‌اند که مانع پردازش پروتئین‌های پیش‌ساز به پروتئین‌های کپسید و مرکزی ویروس‌های بالغ می‌گردند. وقتی که این مهارکننده‌های پروتئاز به تنهائی به کار می‌روند، ویروس‌های موتاسیون‌یافتهٔ مقاوم به اثرات آنها ظاهر می‌شوند. با وجود این، اکنون مهارکننده‌های پروتئاز جزء معمول رژیم درمانی سه دارویی است که همراه دو مهارکننده نسخه‌بردار معکوس مختلف به کار می‌رود. این درمان سه گانهٔ جدید که معمولاً HAART (درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال) یا ART (درمان ضدرتروویروسی) نامیده می‌شود، در اکثر بیمارانی که سال‌ها تحت درمان قرار گرفته‌اند، به طور مؤثری باعث کاهش RNA پلاسمائی ویروس تا حد غیرقابل تشخیص شده است. همچنین، در حال حاضر، یک مهارکننده اینتگراز برای درمان ضد ویروس در دسترس است. «مهارکننده‌های ورودی» که از ورود ویروس با هدف قراردادن CD4 یا CCR5 روی سلول میزبان جلوگیری می‌کنند یک دستهٔ جدید دیگر از درمان‌ها می‌باشند. مهارکننده‌های ادغام ویروس، داروهایی هستند که gp41 را هدف قرار داده و از ادغام ویروس با غشای پلاسمایی میزبان جلوگیری می‌کنند. اگرچه درمان علیه رتروویروس، در بعضی بیماران، میزان ویروس را تا ۱۰ سال به زیر حد تشخیص کاهش داده است، غیر محتمل است که این درمان بتواند ویروس را از همهٔ مخازن آن حذف کند (به خصوص سلول‌های آلوده با عمر طولانی) و در نهایت مقاومت به این داروها گسترش می‌یابد. مشکلات بزرگی که در برابر این روش‌های درمانی جدید وجود دارند و استفادهٔ مؤثر آنها را در بسیاری از نقاط دنیا محدود می‌کنند، هزینهٔ بسیار بالا و

زمینه‌ها مؤثر واقع شده است، اما استفادهٔ نابجا از آن یک مشکل اساسی ایجاد می‌کند و همچنین گسترش PrEP تاکنون نتوانسته اپیدمی ویروس را در آن نقاط از جهان که بیشتر نیاز است، برطرف کند.

نسبتی از افراد دریافت کنندهٔ ART، تظاهرات نابجای بازسازی سیستم ایمنی را نشان دادند که التهاب بیش از حد (over-exuberant) نام دارد و احتمالاً به دنبال شناسایی پاتوژن‌های موجود توسط سستم ایمنی آغاز می‌گردد. این رخداد معمولاً به همراه بازگشت تعداد سلول‌های $CD4^+$ T و کاهش تعداد ویروس می‌باشد. این پدیده بالینی را سندرم (Immune reconstitation inflammatory IRIS syndrome) می‌نامند.

هر یک از عفونت‌هائی که در بیماران مبتلا به ایدز به وجود می‌آیند، با آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکتیک مناسب و اقدامات کمکی درمان می‌شوند. در افراد مبتلا به ایدز، درمان آنتی‌بیوتیکی شدیدتری در مقایسه با بیمارانی که سیستم ایمنی آنها کمتر تضعیف شده، مورد نیاز می‌باشد.

گرچه درمان ضد رتروویروسی منجر به افزایش میزان بقا بعد از عفونت با HIV شده است اما عفونت مزمن HIV با افزایش خطر مرگ و میر غیرمرتبط با ایدز در مقایسه با افراد غیرآلوده همسان از نظر سن، همراه است. در این بیماران یک افزایش تأیید شده در بیماری‌های قلبی- عروقی، اختلالات کبدی، اختلالات عصبی شناختی، بیماری کلیوی و برخی از سرطان‌ها وجود دارد. HIV مزمن اکنون به عنوان یک بیماری التهابی مزمن همراه با تظاهرات بالینی مرتبط با التهاب موضعی یا سیستمیک شناخته شده است. این سندرم کانون توجه بسیاری از مطالعات بوده است.

تلاش برای پیشگیری از عفونت HIV حائز اهمیت فراوان است و می‌تواند در کنترل اپیدمی‌های HIV بسیار مؤثر باشد. در ایالات متحده، غربالگری روتین فرآورده‌های خونی به منظور تأئید عدم آلودگی HIV در دهندگان خون باعث کاهش قابل ملاحظه انتقال بیماری از این طریق شده است. آموزش‌های بهداشت عمومی به منظور ترویج استفاده از کاندوم و کاهش استفاده از سوزن‌های آلوده در مصرف‌کنندگان داروهای تزریقی، به طور گسترده‌ای در حال انجام هستند. شاید مؤثرترین راه پیشگیری از ایدز، تلاش برای بالابردن آگاهی‌های عمومی دربارهٔ HIV باشد.

کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشان داده‌اند که تجویز داروهای ضد رتروویروس به مادارن حامله در جلوگیری از عفونت نوزادان مؤثر است. همچنین همانگونه که اشاره شد، کاربرد پروفیلاکتیک این داروها در بیماران پرخطر، میزان عفونت را کاهش می‌دهد.

تولید واکسن مؤثر علیه HIV، هدف اصلی مراکز تحقیقاتی زیست‌پزشکی در سراسر جهان می‌باشد. این عمل به دلیل توانائی ویروس در موتاسیون یافتن و تغییردادن بسیاری از آنتی‌ژنهای ایمنی‌زا، با مشکل مواجه شده است. به نظر می‌رسد که یک واکسن مؤثر باید بتواند هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی را در برابر آنتی‌ژن‌های ویروسی تحریک نماید. برای نیل به این هدف، روش‌های متعددی در تولید واکسن HIV تحت بررسی قرار گرفته‌اند. بیشتر مطالعات اولیه در مورد عفونت SIV در شمپانزه‌ها انجام گرفته‌اند و واکسن‌های مؤثری بر علیه SIV (simian immunodeficency virus) تولید شده‌اند. موفقیت به دست آمده امیدوارکننده است، زیرا SIV از نظر مولکولی بسیار شبیه به HIV می‌باشد و یک بیماری مشابه ایدز را در شمپانزه‌ها ایجاد می‌کند. واکسن‌های ویروسی زندهٔ مختلف با این امید که بتوانند پاسخ‌های CTL قوی ایجاد کنند، مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. این واکسن‌ها شامل ویروس‌های هیبرید نوترکیب غیرویرولان متشکل از قسمتی از توالی‌های SIV و HIV می‌باشند یا از ویروس‌هائی تشکیل می‌یابند که بر اثر حذف یک یا چند قسمت از ژنوم ویروس نظیر ژن *nef* ضعیف شده‌اند. نکتهٔ مهم در مورد واکسن‌های ویروسی زنده، توانائی آنها در ایجاد بیماری است که احتمالاً اگر به طور کامل ضعیف نشده باشد یا پس از نوترکیبی با HIV طبیعی در بدن سویهٔ پاتوژن تولید شود. روش دیگری که عاری از این مشکل safety است ولی همچنان توانائی القاء ایمنی با واسطهٔ CTLها را دارد، استفاده از ناقل‌های ویروسی زندهٔ غیر - HIV نوترکیب می‌باشد که حامل ژن‌های HIV هستند. چندین واکسن DNA نیز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند؛ این واکسن‌ها شامل مجموعه‌ای از ژن‌های ساختاری و تنظیمی SIV یا HIV هستند که در وکتورهای بروزدهندهٔ DNA پستانداران جای گرفته‌اند. واکسن‌های سلول T با تمرکز بر مناطق محافظت شدهٔ پروتئوم ویروسی یک رویکرد جالب است که در حال حاضر در مراحل اولیه به سر می‌رود.

بیشتر تلاش‌های فعلی واکسیناسیون شامل واکسن‌های زیرواحد نوترکیب با استفاده از ترایمرهای HIV است و با هدف تولید آنتی‌بادی خنثی کننده گسترده علیه gp140 انجام می‌شود. آنتی‌بادی خنثی کنندهٔ گستره، آنتی‌بادی است که می‌تواند از ابتلا به تعداد زیادی از سویه‌های HIV جلوگیری کند و بنابراین، چنین آنتی‌بادی‌ای باید بخشی از مولکول gp140 (برای مثال محل اتصال CD4 که بسیار محافظت شده می‌باشد) را شناسایی کند. آزمایش‌های انسانی در حال حاضر با استفاده از ترایمرهای نوترکیب gp140 در وکتور آدنوویروسی و براساس سویه‌های آدنوویروسی با شیوع کم در انسان seroprevalence در حال انجام است. یک رویکرد جالب و مبتکرانه شامل شناسایی ژن‌های بازآرایی شدهٔ ایمونوگلبولینی است که آنتی‌بادی مونوکلونال خنثی کنندهٔ گسترده را در انسان کد می‌کند و از سلول‌های کلون B جدا شده در حالت مزمن و پیش‌رونده به دست می‌آید. این آنتی‌بادی‌ها ممکن است خیلی دیر افزایش یابند و لذا برای بیمارانی که این آنتی‌بادی‌ها را تولید کرده‌اند، مفید واقع نشوند اما در مورد چگونگی تکامل آنتی‌بادی‌ها در داخل بدن برای ما اطلاعات آموزنده‌ای دارد و ثابت شده است که این اطلاعات می‌تواند برای تولید واکسن فعلی کمک کننده باشد. می‌توان سلول‌های B بکر را که بازآرایی زنجیره‌های سبک و سنگین خود را انجام داده‌اند و همچنین پس از فعالسازی دچار موتاسیون سوماتیکی شده و طیف وسیعی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی خنثی‌کنندهٔ را ایجاد کرده‌اند، شناسایی کرد. این پیشرفت‌ها منجر به طراحی یک ایمونوژن gp140 منطقی براساس بیولوژی ساختار آن گردیده که می‌تواند به طور بالقوه سلول‌های B را فعال کند. به گونه‌ای که تکامل قدم به قدم آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ گسترده و جهش یافته را تسهیل کند. این رویکرد امیدوارکننده به طرز شگفت‌آوری در موش‌هایی که برای بیان ژن‌های ایمونوگلبولینی انسانی مهندسی شده‌اند، موفقیت‌آمیز بوده و ممکن است روزی وارد قلمرو بالینی گردد.

رویکرد دیگر برای محافظت در برابر HIV استفاده از ایمنی پاسیو با استفاده از مخلوطی از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌باشد که به همان روشی که قبلاً توضیح داده شد به دست می‌آید و به صورت نوترکیب برای استفادهٔ بالینی تولید می‌شود. مطالعات اولیه بالینی امیدبخش بوده است. ایمونوپروفیلاکسی با وکتور، نوعی از ایمنی‌زایی است که در آن، پروتئینی که میانجی پاسخ‌های محافظت کننده است به صورت تیپیک به دنبال تزریق DNA اختصاصی به درون عضله اسکلتی، در سلول‌های میزبان ساخته می‌شود. در یک مطالعه که در حال حاضر در مرحله کارآزمایی بالینی است، ژن‌های کدکننده زنجیره‌های سبک و سنگین Ig که طیف وسیعی از آنتی‌بادی‌های خنثی کننده علیه HIV تولید می‌کند در یک وکتور ویروسی آدنوویروس کلون شده و این DNA به عضله داوطلبین تزریق می‌گردد. یک رویکرد دیگر که در مدل‌های میمون (simian) به خوبی عمل کرده است، بروز یک ژن ادغامی در میزبان است که از CD4-Ig متصل به سولفوپپتید تقلید کننده CCR5 تشکیل شده است. این پروتئین ادغامی به خوبی از ورود ویروس نقص ایمنی میمون به درون سلول‌های $CD4^+$ T جلوگیری می‌کند. چنانچه موفقیتی در تهیه واکسن علیه HIV حاصل نشود، از روش‌های ایمونوپروفیلاکسی با واسطهٔ وکتور برای مهار گسترش HIV ممکن است استفاده گردد.

خلاصه

- بیماری‌های نقص ایمنی به علت نقایص مادرزادی یا اکتسابی در لنفوسیت‌ها، فاگوسیت‌ها و سایر میانجی‌های ایمنی آداپتیو و ذاتی به وجود می‌آیند. این بیماری‌ها با افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌ها همراه هستند که ماهیت و شدت آنها بستگی زیاد به جزئی از سیستم ایمنی که اختلال پیدا کرده و نیز میزان ناهنجاری آن دارد.
- اختلالات ایمنی ذاتی شامل نقایص در کشتن میکروب‌ها به وسیله فاگوسیت‌ها (برای مثال، CGD یا سندرم چدیاک هیگاشی)، نقایص در مهاجرت و چسبندگی لکوسیت‌ها (برای مثال leukocyte adhesion deficiency) و نقایص در انتقال سیگنال TLR و کمپلمان می‌باشد.
- نقایص ایمنی مختلط شدید شامل نقص در تکامل لنفوسیت‌ها است که هم سلول‌های T و هم سلول‌های B را تحت تأثیر قرار می‌دهند و توسط نقص در انتقال سیگنال سایتوکاینی، متابولیسم غیرطبیعی پورین، نوترکیبی معیوب V(D)J و موتاسیون‌هایی که روی بلوغ

سلول T اثر می‌گذارد، ایجاد می‌شود.

- نقایص ایمنی آنتی‌بادی شامل بیماری‌های ناشی از بلوغ یا فعال‌شدن ناقص سلول B و نقایص در همکاری سلول T – سلول B (سندرم افزایش IgM وابسته به X) است.
- نقایص ایمنی سلول T شامل بیماری‌هایی که در آنها بروز مولکول‌های MHC معیوب است، بیماری‌های انتقال سیگنال سلول T و بیماری‌های نادر درگیرکننده عملکرد سلول‌های CTL و NK می‌باشند.
- درمان نقایص ایمنی مادرزادی از طریق تزریق آنتی‌بادی‌ها، پیوند مغز استخوان یا سلول‌های بنیادی و یا جایگزینی آنزیم صورت می‌پذیرد. ژن درمانی ممکن است درمان‌های بهتری در آینده ایجاد کند.
- نقایص ایمنی اکتسابی به علت عفونتها، سوءتغذیه، سرطانهای منتشر و درمانهای سرکوبگر ایمنی در رد پیوند یا بیماریهای خودایمن ایجاد می‌شوند.
- ایدز یک نقص ایمنی شدید است که به علت عفونت با HIV به وجود می‌آید. این رتروویروس، لنفوسیت‌های $CD4^+$ T، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی را آلوده می‌کند و سبب اختلال شدید در عملکرد سیستم ایمنی می‌گردد. قسمت اعظم نقص ایمنی در ایدز به حذف سلول‌های $CD4^+$ T نسبت داده می‌شود.
- HIV با اتصال به مولکول CD4 و کمک‌پذیرنده‌ای از خانوادهٔ پذیرنده‌های کموکاینی، وارد سلول‌ها می‌شود. ژنوم ویروسی در درون سلول، به صورت DNA نسخه‌برداری معکوس می‌گردد و سپس وارد ژنوم سلولی می‌شود و با آن آمیخته می‌شود. نسخه‌برداری ژنی ویروس و تولید ویروس به وسیلهٔ سیگنال‌هائی که در حالت طبیعی سلول میزبان را فعال می‌کنند، تحریک می‌گردند. تولید ویروس با مرگ سلول‌های آلوده همراه است.
- مرحله حاد عفونت با مرگ سلول‌های $CD4^+$ T فعال و خاطره‌ای در بافت‌های مخاطی و انتشار ویروس به گره‌های لنفی مشخص می‌شود. در مرحله نهفته بعدی، میزان پایین همانندسازی ویروس در بافت‌های لنفاوی و از دست‌رفتن پیشرونده و با سرعت پایین سلول‌های T، به وجود می‌آید. فعال‌شدن مداوم سلول‌های T سبب پیشرفت مرگ و از دست‌رفتن سریع آنها و نقایص ایمنی در مرحله مزمن عفونت می‌شود.
- تخلیهٔ سلول‌های $CD4^+$ T در افراد آلوده به HIV ناشی از اثرات سایتوپاتیک مستقیم ویروس می‌باشد.
- در افراد آلوده به HIV، مخازن متعددی از ویروس وجود دارند که شامل سلول‌های $CD4^+$ T فعال شده با عمر کوتاه، ماکروفاژهای با عمر طولانی‌تر، سلول‌های Th فولیکولار و سلول‌های T خاطره‌ای با عمر بسیار طولانی که به طور نهفته‌ای خصوصاً در سایت‌های مخاطی آلوده شده‌اند، می‌باشند.
- تخلیهٔ سلول‌های $CD4^+$ T توسط HIV سبب می‌شود تا استعداد ابتلاء به عفونت با تعدادی از میکروارگانیسم‌های فرصت‌طلب به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یابد. علاوه بر این، در بیماران آلوده به HIV افزایش وقوع تومورها به ویژه سارکوم کاپوزی و لنفوم‌های سلول B وابسته به EBV و آنسفالوپاتی دیده می‌شود. بروز این عوارض با درمان ضدرتروویروسی به طور قابل توجهی کاهش یافته است.
- سرعت بروز موتاسیون در HIV بسیار بالا است به طوری که به ویروس امکان می‌دهد تا از گزند پاسخ‌های ایمنی میزبان بگریزد و به درمان‌های داروئی مقاوم گردد. تنوع ژنتیکی مشکلاتی را نیز برای طراحی یک واکسن مؤثر در برابر HIV به وجود می‌آورد. عفونت HIV را می‌توان توسط مجموعه‌ای از مهارکننده‌های آنزیم‌های ویروسی درمان کرد.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Congenital (Primary) Immunodeficiencies

Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet.* 2016;53:575–590.

*Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;9:722–728. *(This was the first report of a primary human immunodeficiency.)*

Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: unique insights into immunological redundancy. *Semin Immunol.* 2018;36:1–12.

Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr*. 2019;7:295.

Delmonte OM, Castagnoli R, Calzoni E, Notarangelo LD. Inborn errors of immunity with immune dysregulation: from bench to bedside. *Front Pediatr*. 2019;7:353.

Fischer A, Rausell A. What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses? *Semin Immunol*. 2018;36:13–16.

High KA, Roncarolo MG. Gene therapy. *N Engl J Med*. 2019;381:455–464.

Jouanguy E, Beziat V, Mogensen TH, et al. Human inborn errors of immunity to herpes viruses. *Curr Opin Immunol*. 2020;62:106–122.

Marciano BE, Holland SM. Primary immunodeficiency diseases: current and emerging therapeutics. *Front Immunol*. 2017;8:937.

Meyts I, Bosch B, Bolze A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:957–969.

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35:696–726.

Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;14:7–18.

HIV and AIDS

Altfeld M, Gale Jr M. Innate immunity against HIV-1 infection. *Nat Immunol*. 2015;16:554–562.

Bekker LG, Tatoud R, Dabis F, et al. The complex challenges of HIV vaccine development require renewed and expanded global commitment. *Lancet*. 2020;395:384–388.

Boritz EA, Douek DC. Perspectives on human immunodeficiency virus (HIV) cure: HIV persistence in tissue. *J Infect Dis*. 2017;215:S128–S133.

Caskey M, Klein F, Nussenzweig MC. Broadly neutralizing anti-HIV-1 monoclonal antibodies in the clinic. *Nat Med*. 2019;25:547–553.

Cohn LB, Chomont N, Deeks SG. The biology of the HIV-1 latent reservoir and implications for cure strategies. *Cell Host Microbe*. 2020;27:519–530.

Goulder PJ, Lewin SR, Leitman EM. Paediatric HIV infection: the potential for cure. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:259–271.

Haynes BF, Burton DR, Mascola JR. Multiple roles for HIV broadly neutralizing antibodies. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaaz2686.

McBrien JB, Kumar NA, Silvestri G. Mechanisms of CD8(+) T cell-mediated suppression of HIV/SIV replication. *Eur J Immunol*. 2018;48:898–914.

McMichael AJ, Picker LJ. Unusual antigen presentation offers new insight into HIV vaccine design. *Curr Opin Immunol*. 2017;46:75–81.

Ndung'u T, McCune JM, Deeks SG. Why and where an HIV cure is needed and how it might be achieved. *Nature*. 2019;576:397–405.

Sengupta S, Siliciano RF. Targeting the latent reservoir for HIV-1. *Immunity*. 2018;48:872–895.

Stephenson KE, D'Couto HT, Barouch DH. New concepts in HIV-1 vaccine development. *Curr Opin Immunol*. 2016;41:39–46.

واژه‌نامه

$\alpha\beta$ T cell receptor ($\alpha\beta$ TCR) فراوانترین نوع TCR که بر سطح هر دو دسته سلول‌های $CD4^+T$ و $CD8^+$ بروز می‌کند. $\alpha\beta$TCR پپتید آنتی‌ژنی اتصال یافته به یک مولکول MHC را شناسایی می‌کند. هر دو زنجیرهٔ α و β دارای نواحی بسیار متغیر (V) و ثابت (C) هستند که نواحی V در کنار همدیگر ناحیهٔ اتصال به آنتی‌ژن را به وجود می‌آورند. نواحی V و C TCR ساختاری مشابه با نواحی V و C مولکول‌های Ig دارند.

ABO blood group antigens. آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی متصل به پروتئین‌های سطحی سلول یا لیپیدهایی که بر سطح انواع مختلف سلول‌ها از جمله گلبول‌های قرمز خون وجود دارند. این آنتی‌ژن‌ها در بین افراد، فرق می‌کنند که بستگی به توارث آلل‌های کدکنندهٔ آنزیم‌های مورد نیاز جهت ساخت آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی دارد. آنتی‌ژن‌های ABO به عنوان آلوآنتی‌ژن‌هائی عمل می‌کنند که مسئول واکنش‌های انتقال خون و ردفوق حاد آلوگرافت‌ها هستند.

Acquired immunodeficiency. نوعی نقص در سیستم ایمنی که پس از تولد و معمولاً به دلیل عفونت (نظیر ایدز) حاصل می‌شود و ارتباطی به نقص ژنتیکی ندارد. معادل نقص ایمنی ثانویه است.

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). بیماریی که بر اثر آلودگی با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) به وجود می‌آید و با حذف سلول‌های $CD4^+$ T و در نتیجه نقص شدید در ایمنی سلولی مشخص می‌شود. از نظر بالینی، ایدز شامل عفونت‌های فرصت‌طلب، تومورهای بدخیم، تحلیل بدنی و آنسفالوپاتی می‌باشد.

Activation-induced cell death (AICD). آپوپتوز لنفوسیت‌های فعال‌شده که عموماً برای سلول‌های T مورد استفاده قرار می‌گیرد.

Activation induced (cytidine) deaminase (AID). آنزیم بیان‌شده در سلول‌های B که تبدیل cytidine به اوراسیل در DNA (که یک مرحله ضروری برای هیپرموتاسیون سوماتیک و بلوغ میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها و کلاس سوئیچینگ Ig است) را کاتالیز می‌کند.

Activation protein 1 (AP-1). خانواده‌ای از فاکتورهای نسخه‌برداری اتصال‌یابنده به DNA و متشکل از دایمرهائی از دو پروتئین هستند که توسط یک موتیف ساختاری مشترک به نام leucine zipper به همدیگر متصل می‌شوند. شناخته شده‌ترین فاکتور AP-1 از پروتئین‌های Fos و Jun تشکیل یافته است. AP-1 در تنظیم نسخه‌برداری از بسیاری از ژن‌های مهم در سیستم ایمنی نظیر ژن‌های سایتوکاین‌ها دخالت دارد.

Active immunity. نوعی ایمنی آداپتیو که با قرار گرفتن در معرض یک آنتی‌ژن بیگانه و فعال‌شدن لنفوسیت‌ها آغاز می‌شود و در آن شخص ایمونیزه‌شده نقش فعالی در پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن ایفاء می‌کند. این نوع ایمنی در نقطهٔ مقابل ایمنی پاسیو قرار دارد که در آن شخص آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌ها را از فرد دیگری دریافت می‌کند که قبلاً به طور فعالی ایمونیزه شده است.

Acute-phase proteins. پروتئین‌هائی که اکثراً در کبد در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی نظیر IL-6 و IL-1 ساخته می‌شوند و غلظت پلاسمایی آنها مدت کوتاهی پس از عفونت به عنوان بخشی از سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (systemic inflammatory response syndrome) افزایش می‌یابد. به عنوان مثال می‌توان از پروتئین واکنشگر ـ C، پروتئین‌های کمپلمان، فیبرینوژن و پروتئین آمیلوئید A سرمی نام برد. عوامل واکنش‌دهندهٔ فاز حاد نقش مهمی در پاسخ ایمنی ذاتی نسبت به میکروب‌ها ایفاء می‌کنند. آنها را واکنش دهنده‌های فاز حاد نیز می‌نامند.

Acute-phase response. بالارفتن غلظت‌های پلاسمائی

تعداد زیادی از پروتئین‌ها به نام عوامل واکنش‌دهندهٔ فاز حاد که به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی اولیه در برابر عفونت‌ها اتفاق می‌افتد.

Acute rejection. نوعی رد پیوند است که در آن آسیب عروقی و پارانشیمی توسط سلول‌های T، ماکروفاژها و آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شود و معمولاً در روزها یا هفته‌ها پس از پیوند ایجاد می‌شود، اما ممکن است دیرتر زمانی که سرکوب ایمنی دارویی ناکافی باشد، نیز رخ دهد.

Adaptive immunity. نوعی ایمنی که توسط لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود و بر اثر برخورد با عوامل عفونی تحریک می‌گردد. برخلاف ایمنی ذاتی، ایمنی آداپتیو با داشتن ویژگی فوق‌العاده زیاد برای ماکرومولکول‌های مختلف و همین‌طور خاطره مشخص می‌شود. خاطره توانایی پاسخ‌دهی قویتر در برابر برخوردهای مکرر با یک نوع میکروب می‌باشد. ایمنی آداپتیو، ایمنی اختصاصی یا آداپتیو نیز نامیده می‌شود.

Adaptor protein. پروتئین‌هایی که در مسیرهای انتقال سیگنال داخل سلولی به عنوان مولکول‌های برقرارکنندهٔ پل یا به عنوان اسکلتی برای فراخوانی سایر مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال عمل می‌کنند. در جریان سیگنالینگ پذیرنده آنتی‌ژنی یا پذیرنده سایتوکاین، مولکول‌های آداپتور ممکن است در واحدهای تایروزین خود فسفریله شوند تا بتوانند به بقیهٔ پروتئین‌های دارای دومن‌های Src homology-2 (SH2) متصل گردند. مولکول‌های آداپتوری که در جریان فعال‌شدن سلول‌های T درگیر می‌شوند شامل LAT، SLP-76 و Grb-2 می‌باشند.

Addressin. مولکول‌های چسبان موجود بر روی سلول‌های اندوتلیال در جایگاه‌های آناتومیک مختلف که باعث لانه‌گزینی مستقیم لنفوسیت‌ها در بافت‌های خاص می‌شوند. MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) ادرسینی است که بر دیوارهٔ روده در پلاک‌های پی‌یر بروز می‌کند و به اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ موجود بر سطح سلول‌های T لانه‌گزینی کننده در روده متصل می‌شود.

Adhesion molecule. یک مولکول سطح سلولی که باعث تقویت واکنش‌های چسبندگی با سایر سلول‌ها یا ماتریکس زمینه‌ای خارج سلولی می‌شود. لکوسیت‌ها انواع مختلفی از مولکول‌های چسبان نظیر سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و اعضای ابرخانوادهٔ Ig را بروز می‌دهند و این مولکول‌ها نقش اساسی در مهاجرت سلولی و فعال‌شدن سلول‌ها در جریان پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو ایفاء می‌کنند.

Adjuvant. ماده‌ای متفاوت از آنتی‌ژن که با افزایش‌دادن تجمع و فعال‌شدن سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) در ناحیهٔ برخورد با آن آنتی‌ژن، باعث تقویت فعال‌شدن سلول‌های T می‌شود. ادجوان‌ها بروز مولکول‌های کمک‌محرک فعال‌کنندهٔ سلول‌های T و سایتوکاین‌ها را از APCها افزایش می‌دهند و احتمالاً باعث طولانی‌شدن مدت بروز کمپلکس‌های پپتید - MHC بر سطح APCها می‌گردند.

Adoptive transfer. روند انتقال سلول‌ها از یک فرد به فرد دیگر و یا برگرداندن آنها به همان فرد پس از گسترش و فعال‌سازی در محیط in vitro می‌باشد. در کارهای تحقیقاتی از روش انتقال انتخابی برای تعیین نقش یک جمعیت سلولی خاص (نظیر سلول‌های T) در پاسخ ایمنی استفاده می‌شود. از نظر بالینی، انتقال انتخابی لنفوسیت‌های T واکنش‌گر با تومور و سلول‌های دندریتیک ارائه‌کنندهٔ آنتی‌ژن توموری در درمان سرطان به کار می‌رود، و انتقال سلول‌های T تنظیمی برای بیماری‌های خودایمنی و رد پیوند در حال گسترش است.

Affinity. نیروی پیوستگی بین ناحیهٔ اتصالی منفرد یک مولکول (مانند یک آنتی‌بادی) و لیگاند آن (مانند یک آنتی‌ژن) راگویند. میل پیوندی مولکول X برای لیگاند Y را با ثابت تفکیک (Kd) نشان می‌دهند که غلظت Y مورد نیاز برای اشغال جایگاه‌های اتصالی نیمی از مولکول‌های X موجود در محلول می‌باشد. Kd کوچکتر نشان‌دهندهٔ واکنش قویتر یا با میل پیوندی بالاتر است و غلظت پایین‌تری از لیگاند برای اشغال جایگاه‌ها مورد نیاز می‌باشد.

Affinity maturation. فرآیندی که سبب می‌شود تا با پیشرفت پاسخ آنتی‌بادی وابسته به سلول T، میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای یک آنتی‌ژن پروتئینی خاص افزایش یابد. بلوغ میل پیوندی در مراکز زایگر بافت‌های

لنفوئید رخ می‌دهد و ناشی از بروز موتاسیون سوماتیک در ژن‌های Ig است که به دنبال آن سلول‌های B تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی‌هایی با بیشترین میل پیوندی به طور انتخابی زنده می‌مانند.

Allele. یکی از اشکال مختلف همان ژن که در لوکوس کروموزومی خاصی قرار دارد. فردی که در یک لوکوس هتروزیگوت است، دو آلل مختلف دارد که هر یک بر روی یکی از دو جفت کروموزوم قرار دارند، یکی از این کروموزوم‌ها از مادر و دیگری از پدر به ارث می‌رسد. اگر ژن خاصی در جمعیت آلل‌های مختلفی داشته باشد، به ژن یا لوکوس، پلی‌مورفیک گفته می‌شود. ژن‌های MHC، الل‌های متعددی دارند (به این معنی که شدیداً پلی‌مورفیک هستند).

Allelic exclusion. بروز انحصاری تنها یکی از آلل‌های کدکنندهٔ زنجیره‌های سنگین و سبک Ig و زنجیره‌های β TCR که از والدین به ارث رسیده‌اند. حذف آللی زمانی اتفاق می‌افتد که فرآوردهٔ پروتئینی یکی از لوکوس‌های بازآرائی شدهٔ پذیرندهٔ آنتی‌ژنی بر روی یک کروموزوم که کارا می‌باشد، بازآرائی لوکوس مجاور بر روی کروموزوم دیگر را مهار نماید. این خاصیت سبب می‌شود تا تمام پذیرنده‌های آنتی‌ژنی موجود بر روی یک کلون لنفوسیتی، ویژگی‌های آنتی‌ژنی یکسانی داشته باشند. چون حذف آللی در لوکوس زنجیرهٔ TCRα اتفاق نمی‌افتد، در نتیجه تعدادی از سلول‌های T دو نوع TCR مختلف را بروز می‌دهند.

Allergen. آنتی‌ژنی که واکنش ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک) ایجاد می‌کند. آلرژن‌ها، پروتئین‌ها یا مواد شیمیائی اتصال یافته به پروتئین‌ها هستند که در افراد اتوپیک، پاسخ‌های آنتی‌بادی IgE را القاء می‌کنند.

Allergy. اختلالی که به وسیله واکنش ازدیاد حساسیت زودرس ایجاد شده و براساس نوع آنتی‌ژن (آلرژن) ایجادکنندهٔ بیماری، نامگذاری می‌شود؛ نظیر آلرژی غذایی، آلرژی نسبت به نیش زنبور عسل و آلرژی به پنی‌سیلین. تمام این حالات مربوط به تولید IgE ناشی از القای سلول‌های T یاریگر تولید کنندهٔ IL-4 و متعاقب آن فعال‌شدن ماست‌سل‌های وابسته به IgE و آلرژن می‌باشد.

Alloantibody. آنتی‌بادی اختصاصی یک آلوآنتی‌ژن (یعنی آنتی‌ژنی که در برخی از افراد یک گونه ولی نه در همهٔ آنها وجود دارد) را گویند.

Alloantigen. یک آنتی‌ژن سلولی یا بافتی که در تعدادی از افراد یک گونه و نه در همهٔ آنها وجود دارد و آنتی‌ژنی است که در یک آلوگرافت به عنوان بیگانه شناخته می‌شود. آلوآنتی‌ژن‌ها معمولاً فرآورده‌های ژن‌های پلی‌مورفیک هستند.

Alloantiserum. سرم حاوی آلوآنتی‌بادی‌ها که بر اثر برخورد قبلی با یک یا چند آلوآنتی‌ژن تولید می‌شوند.

Allogeneic graft. بافت یا عضو پیوندی از یک دهنده که متعلق به همان گونه فرد گیرنده است ولی از نظر ژنتیکی با وی یکسان نمی‌باشد (آلوگرافت نیز نامیده می‌شود).

Alloreactive. واکنش‌دهنده با آلوآنتی‌ژن‌ها؛ توصیف‌کنندهٔ سلول‌های T یا آنتی‌بادی‌های حاصل از یک فرد است که آنتی‌ژن‌های موجود بر روی سلول‌ها یا بافت‌های فرد دیگری را که از نظر ژنتیکی غیر همسان می‌باشد، شناسایی می‌کنند.

Allotype. ویژگی گروهی از مولکول‌های آنتی‌بادی که با داشتن یک شاخص آنتی‌ژنی مشترک خاص مشخص می‌شود که بر روی آنتی‌بادی‌های برخی افراد ولی نه همهٔ آنها وجود دارد. این شاخص‌ها آلوتوپ نامیده می‌شوند. آنتی‌بادی‌هایی که یک آلوتوپ خاص را دارند، متعلق به آلوتایپ یکسانی هستند. هم چنین آلوتایپ را غالباً معادل با آلوتوپ به کار می‌برند.

Alternative macrophage activation. فعال‌شدن ماکروفاژها به وسیله IL-4 و IL-13 منجر به ایجاد فنوتیپ ضد التهابی و بازسازی کننده بافتی می‌شود، در مقایسه با فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژها به وسیله اینترفرون گاما و لیگاندهای TLR.

Alternative pathway of complement activation. مسیر مستقل از آنتی‌بادی در فعال‌شدن سیستم کمپلمان که با اتصال پروتئین C3b به سطوح سلولی میکروب‌ها آغاز می‌شود. مسیر آلترناتیو جزئی از سیستم ایمنی ذاتی است و پاسخ‌های التهابی در برابر عفونت و نیز لیز مستقیم میکروب‌ها را میانجیگری می‌کند. مسیر آلترناتیو به خوبی مسیر کلاسیک و لکتین با شکل‌گیری

کمپلکس حمله به غشاء پایان می‌یابد.

Anaphylatoxins. قطعات C5a، C4a و C3a کمپلمان که در جریان فعال‌شدن کمپلمان تولید می‌شوند. آنافیلاتوکسین‌ها به پذیرنده‌های اختصاصی بر سطح سلول‌ها اتصال می‌یابند و با تحریک کموتاکسی نوتروفیل‌ها و فعال‌نمودن ماست‌سل‌ها باعث تشدید التهاب حاد می‌شوند.

Anaphylaxis. یک فرم شدید ازدیاد حساسیت زودرس که در آن فعال‌شدن سیستمیک ماست‌سل‌ها یا بازوفیل‌ها اتفاق می‌افتد و میانجی‌های آزاد شدهٔ آنها باعث انقباض برونش‌ها، ادم بافتی و کلاپس قلبی ـ عروقی می‌شوند.

Anchor residues. واحدهای اسید آمینه یک پپتید که زنجیره‌های جانبی آنها در حفرات شکاف اتصالی پپتید یک مولکول MHC فرو می‌روند. زنجیره‌های جانبی به اسید آمینه‌های مکمل در مولکول MHC متصل می‌شوند و باعث قلاب‌شدن پپتید در شکاف مولکول MHC می‌گردند.

Anergy. حالتی از بی‌پاسخی نسبت به تحریک آنتی‌ژنی. آنرژی در لنفوسیت‌ها (آنرژی کلونال نیز نامیده می‌شود) ناتوانی کلون‌های سلول‌های T یا B در واکنش‌دهی با آنتی‌ژن‌ها است و احتمالاً مکانیسمی برای حفظ تحمل ایمونولوژیک نسبت به خود محسوب می‌شود. از نظر بالینی، آنرژی نشان‌دهندهٔ فقدان واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس پوستی در برابر آنتی‌ژن‌های شایع است که وابسته به سلول‌های T می‌باشد.

Angiogenesis. تشکیل رگ‌های خونی جدید که توسط تعدادی از فاکتورهای پروتئینی آزادشده از سلول‌های سیستم‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو تنظیم می‌شود و اغلب با التهاب مزمن همراه می‌باشد.

Antibody. نوعی مولکول گلیکوپروتئینی که ایمونوگلبولین (Ig) نیز نامیده می‌شود و توسط لنفوسیت‌های B تولید می‌گردد، و اغلب با ویژگی و میل پیوندی بالایی به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شود. واحد ساختمانی اساسی یک آنتی‌بادی عبارت از دو زنجیرهٔ سنگین یکسان و دو زنجیرهٔ سبک یکسان می‌باشد. نواحی متغیر انتهای آمینی زنجیره‌های سنگین و سبک، نواحی اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند، در حالی که نواحی ثابت انتهای کربوکسی زنجیره‌های سنگین از نظر عملکردی با سایر مولکول‌های سیستم ایمنی وارد واکنش می‌شوند. هر فرد میلیون‌ها آنتی‌بادی مختلف دارد که هر یک دارای ناحیهٔ اتصال به آنتی‌ژن خاصی می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ترشحی اعمال اجرایی متنوعی انجام می‌دهند نظیر خنثی‌سازی آنتی‌ژن‌ها، فعال‌سازی کمپلمان و تشدید تخریب میکروب‌ها توسط لکوسیت‌ها.

Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). فرآیندی که در آن سلول‌های NK، سلول‌های پوشیده شده از IgG را مورد هدف قرار داده و آنها را لیز می‌کنند. در غشای سلول‌های NK، پذیرندهٔ اختصاصی برای ناحیهٔ ثابت IgG به نام FcγRIII (CD16) وجود دارد که باعث اتصال به IgG می‌شود.

Antibody feedback. فروتنظیمی تولید آنتی‌بادی توسط آنتی‌بادی‌های IgG ترشحی، این پدیده زمانی اتفاق می‌افتد که کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی به طور هم زمان Ig غشایی و یک نوع از پذیرنده‌های Fcγ (FcγRIIb) سلول‌های B را اشغال نمایند. در این شرایط، انتهاهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های Fcγ (FcγRIIb) سیگنال‌های مهاری به درون سلول‌های B ارسال می‌کنند.

Antibody repertoire. مجموعهٔ ویژگی‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها که در یک فرد بروز می‌کنند.

Antibody-secreting cell. یک لنفوسیت B که تمایز حاصل نموده و شکل ترشحی Ig را تولید می‌کند. سلول‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی در پاسخ به آنتی‌ژن از سلول‌های B بکر تولید می‌شوند و در طحال و گره‌های لنفی و نیز در مغز استخوان ساکن می‌گردند. اغلب به عنوان پلاسماسل شناخته می‌شوند.

Antigen. مولکولی که به آنتی‌بادی یا TCR اتصال می‌یابد. آنتی‌ژن‌هایی که به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند، شامل تمام انواع مولکول‌ها هستند. اغلب TCRها تنها به قطعات پپتیدی پروتئین‌ها همراه با مولکول‌های MHC متصل می‌شوند؛ هر دو لیگاند پپتیدی و پروتئین طبیعی که از آن مشتق شده است، **آنتی‌ژن‌های سلول T** نامیده می‌شوند.

Antigen presentation. قرارگرفتن پپتیدهای اتصال‌یافته

به مولکول‌های MHC بر سطح یک APC که امکان شناسایی اختصاصی توسط TCRها و فعال‌شدن سلول‌های T را می‌دهد.

Antigen-presenting cell (APC). سلولی که قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را همراه با مولکول‌های MHC بر سطح خود عرضه می‌کند و سبب فعال‌شدن سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود. علاوه بر کمپلکس‌های پپتید ـ MHC، APCها باید مولکول‌های کمک‌محرک را نیز عرضه کنند تا بتوانند لنفوسیت‌های T را به طور مناسبی فعال نمایند.

Antigen processing. تبدیل آنتی‌ژن‌های پروتئینی حاصل از فضای برون سلولی یا سیتوزول به پپتیدها در داخل سلول و قرارگیری آنها بر سطح مولکول‌های MHC جهت عرضه به لنفوسیت‌های T را گویند.

Antigenic variation. فرآیندی که در آن آنتی‌ژن‌های بارز شده توسط میکروب‌ها ممکن است به وسیله مکانیسم‌های ژنتیکی مختلف تغییر یابند و در نتیجه به میکروب‌ها اجازهٔ گریز از پاسخ‌های ایمنی داده می‌شود. یک مثال از تغییر آنتی‌ژنی، تغییر در پروتئین‌های سطحی ویروس آنفلوانزا یعنی هماگلوتینین و نورآمینیداز است، که ضرورت استفاده از واکسن‌های جدید را هر ساله ایجاب می‌کند.

Antiretroviral therapy (ART). شیمی‌درمانی ترکیبی برای درمان عفونت HIV که معمولاً از مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس دو نوکلئوزیدی و یا یک مهارکننده پروتئاز ویروسی یا یک مهارکنندهٔ ترانس‌کریپتاز معکوس بدون نوکلئوزید تشکیل شده است. ART می‌تواند تیتر پلاسمایی ویروس را به مدت بیش از یک سال به زیر مقادیر قابل شناسایی کاهش داده و پیشرفت بیماری HIV را کند نماید. همچنین آن را درمان HAART (highly active antiretroviral therapy) می‌نامند.

Antiserum. سرم حاصل از فردی که قبلاً بر علیه یک آنتی‌ژن ایمونیزه شده است و حاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی آن آنتی‌ژن می‌باشد.

Apoptosis. فرآیند مرگ سلولی که با فعال‌سازی کاسپازهای درون سلولی، شکستن DNA، متراکم شدن هسته و قطعه قطعه شدن آن و حباب‌دار شدن غشای پلاسمایی مشخص می‌شود و در نهایت فاگوسیت شدن سلول بدون هیچ‌گونه پاسخ التهابی رخ می‌دهد. این نوع مرگ سلولی در تکامل لنفوسیت‌ها، بازگشت به هموستاز بعد از یک پاسخ ایمنی بر علیه عفونت، حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی و کشتن سلول‌های آلوده به وسیله لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک و سلول‌های کشندهٔ طبیعی نقش مهمی دارد.

Arthus reaction. شکل موضعی واسکولیت تجربی با واسطهٔ کمپلکس ایمنی که با تزریق زیر جلدی آنتی‌ژن به حیوانی که از قبل ایمونیزه شده است یا حیوانی که آنتی‌بادی اختصاصی آن آنتی‌ژن را به صورت داخل وریدی دریافت کرده است، ایجاد می‌شود. آنتی‌بادی‌های در گردش به آنتی‌ژن تزریق شده اتصال می‌یابند و کمپلکس‌های ایمنی تشکیل می‌دهند که در دیوارهٔ شریان‌های کوچک در محل تزریق رسوب می‌کنند و واسکولیت جلدی موضعی همراه با نکروز ایجاد می‌نمایند.

Atopy. استعداد یک فرد برای تولید آنتی‌بادی‌های IgE در پاسخ به آنتی‌ژن‌های محیطی مختلف و ایجاد پاسخ‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک) قوی. افرادی که نسبت به آنتی‌ژن‌های محیطی نظیر گرده‌ها یا گرد و غبار منازل آلرژی دارند، آتوپیک نامیده می‌شوند.

Autoantibody. آنتی‌بادی تولیدشده در یک فرد که برای آنتی‌ژن خودی ویژگی دارد. اتوآنتی‌بادی‌ها می‌توانند به سلول‌ها و بافت‌ها آسیب رسانند و به مقادیر فراوان در بیماری‌های خودایمن سیستمیک نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک تولید می‌شوند.

Autocrine factor. مولکولی که بر روی همان سلول تولیدکنندهٔ فاکتور، اثر می‌کند. برای نمونه، IL-2 فاکتور رشد اتوکرین سلول T است که فعالیت تکثیری سلول‌های T تولیدکنندهٔ آن را تحریک می‌نماید.

Autoimmune disease. بیماری که بر اثر شکست تحمل به خود به‌وجود می‌آید، به طوری که سیستم ایمنی آداپتیو به آنتی‌ژن‌های خودی پاسخ می‌دهد و سبب آسیب سلولی و بافتی می‌شود. بیماری‌های خودایمن می‌توانند به علت حمله سیستم ایمنی به یک عضو یا بافت (نظیر

مالتیپل اسکلروز، تیروئیدیت، یا دیابت نوع یک) و یا حمله بر علیه چندین آنتی‌ژن که به طور سیستماتیک توزیع شده‌اند (مثل لوپوس اریتروماتوز سیستمیک) ایجاد شوند.

Autoimmune regulator (AIRE). یک پروتئین که بروز آنتی‌ژن‌های بافت پروتئینی محیطی را در سلول‌های اپی‌تلیال مدولاری تیموس تحریک می‌کند. موتاسیون‌ها در ژن *AIRE* در انسان‌ها و موش‌ها منجر به بیماری خودایمن اختصاصی بافت می‌شود که به دلیل بیان ناقص آنتی‌ژن‌های بافتی در تیموس و نقص در حذف سلول‌های T یا تولید سلول‌های T تنظیمی اختصاصی این آنتی‌ژن‌ها است.

Autoimmunity. حالت پاسخ‌دهی سیستم ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های خودی که زمانی اتفاق می‌افتد که مکانیسم‌های تحمل به خود با شکست مواجه شوند.

Autologous graft. نوعی پیوند بافت یا عضو که در آن دهنده و گیرنده یکسان هستند. در پزشکی بالینی، پیوندهای مغز استخوان و پوست اتولوگ به طور متداول انجام می‌شوند.

Autophagy. فرآیند نرمالی که توسط آن سلول اجزای خودی را توسط کاتابولیسم لیزوزومی تخریب می‌نماید. اتوفاژی نقش مهمی را در دفاع ایمنی ذاتی بر علیه عفونت‌ها بازی می‌کند و پلی‌مرفیسم ژن‌های تنظیم کننده اتوفاژی با بیماری‌های خودایمن در ارتباط هستند.

Avidity. نیروی کلی واکنش بین دو مولکول نظیر یک آنتی‌بادی و آنتی‌ژن. اویدیتی به میل پیوندی و ظرفیت واکنش‌های متقابل بستگی دارد. بنابراین، اویدیتی آنتی‌بادی IgM پنتامر با ۱۰ جایگاه اتصال به آنتی‌ژن برای یک آنتی‌ژن چندظرفیتی به مراتب بیشتر از اویدیتی مولکول IgG دایمر برای همان آنتی‌ژن است. اویدیتی را می‌توان برای توصیف شدت واکنش‌های متقابل سلول ـ سلول به کار برد که از طریق واکنش‌های اتصالی متعدد بین مولکول‌های سطحی سلول‌ها میانجیگری می‌شوند.

B lymphocyte. تنها سلول تولیدکنندهٔ مولکول‌های آنتی‌بادی و در نتیجه جزء سلولی اساسی پاسخ‌های ایمنی هومورال. لنفوسیت‌های B یا سلول‌های B در مغز استخوان به وجود می‌آیند و سلول‌های B بالغ به طور عمده در فولیکول‌های لنفاوی بافت‌های لنفاوی ثانویه، در مغز استخوان و به تعداد کم در گردش خون یافت می‌شوند.

B-1 lymphocytes. یک زیررده لنفوسیت‌های B که در حین رشد موجودات، قبل از سلول‌های B قراردادی تکامل می‌یابند و یک گنجینه محدود از ژن‌های V را با تنوع الحاقی کم بارز می‌کنند و آنتی‌بادی‌های IgM را ترشح می‌کنند که به آنتی‌ژن‌های غیروابسته به سلول T متصل می‌شوند. بسیاری از سلول‌های B1 مولکول CD5 (Ly-1) را بارز می‌کنند.

Bare lymphocyte syndrome. نوعی بیماری نقص ایمنی که با فقدان مولکول‌های MHC کلاس II مشخص می‌شود و منجر به اختلالاتی در عرضه آنتی‌ژن و ایمنی سلولی می‌گردد. این بیماری بر اثر موتاسیون در ژن‌های کدکنندهٔ فاکتورهای تنظیم‌کنندهٔ نسخه‌برداری ژنی MHC کلاس II به وجود می‌آید.

Basophil. نوعی گرانولوسیت مشتق از مغز استخوان در گردش خون که از نظر ساختمانی و عملکردی به ماست‌سل‌ها شباهت دارد و گرانول‌های آن دارای بسیاری از میانجی‌های التهابی شبیه به ماست‌سل‌ها می‌باشند و پذیرندهٔ Fc دارای میل پیوندی بالا برای IgE را بروز می‌دهند. بازوفیل‌هایی که به بافت‌های حاوی آنتی‌ژن فراخوانده شده‌اند ممکن است در ایجاد واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مشارکت کنند.

Bcl-6. یک سرکوبگر نسخه‌برداری که برای تکامل سلول‌های B مراکز زایگر و تکامل T_{FH} مورد نیاز است.

Bcl-2 family proteins. خانواده‌ای از پروتئین‌های نسبتاً هومولوگ سیتوپلاسمی و غشای میتوکندریال که آپوپتوز را به وسیله تحت تأثیر قراردادن نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری تنظیم می‌کنند. اعضای این خانواده می‌توانند پروآپوپتوتیک؛ (نظیر Bax و Bad و Bak) یا آنتی‌آپوپتوتیک (نظیر $Bcl\text{-}X_L$ و Bcl-2) باشند.

B Cell receptor (BCR). گیرنده آنتی‌ژن سطح سلول لنفوسیتی که یک مولکول ایمونوگلبولین متصل به غشاء است.

B Cell Receptor complex (BCR complex). یک

کمپلکس چندپروتئینی که بر سطح لنفوسیت‌های B بروز می‌کند، آنتی‌ژن را شناسایی کرده و سیگنال‌های فعال‌کننده را به داخل سلول انتقال می‌دهد. کمپلکس BCR شامل Ig غشایی که مسئول اتصال به آنتی‌ژن است و پروتئین‌های Igα و Igβ است که وقایع سیگنالینگ را آغاز می‌کنند.

BLIMP-1. یک سرکوبگر نسخه‌برداری که برای تولید پلاسماسل‌ها مورد نیاز است.

Bone marrow. بافتی درون حفرهٔ مرکزی استخوان که محل تولید تمام سلول‌های موجود در گردش خون نظیر لنفوسیت‌های نابالغ در بزرگسالان می‌باشد و نیز جایگاه بلوغ سلول‌های B به شمار می‌رود.

Bone marrow transplantation. hematopoietic stem cell transplantation را مشاهده نمایید.

Bronchial asthma. بیماری التهابی که معمولاً بر اثر واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مکرر در ریه‌ها به وجود می‌آید و منجر به انسداد متناوب و قابل برگشت راه‌های هوایی، التهاب برونشی مزمن با ائوزینوفیل‌ها، و هیپرتروفی و واکنش‌دهی بیش از حد سلول‌های عضلانی صاف برونش‌ها می‌گردد.

Bruton Tyrosine Kinase (Btk). یک تیروزین کیناز از خانواده Tec که برای بلوغ سلول B ضروری است. موتاسیون در ژن کدکنندهٔ Btk باعث آگاماگلوبولینمی وابسته به X می‌شود، بیماری که با نقص بلوغ سلول‌های B فراتر از مرحله pre-B مشخص می‌شود.

Burkitt lymphoma. تومور بدخیم سلول‌های B که با ویژگی‌های هیستولوژیک تشخیص داده می‌شود ولی همواره جابجایی‌های کروموزومی متقابل شامل لوکوس‌های ژنی *Ig* و ژن *MYC* سلولی بر روی کروموزوم ۸ در آن به چشم می‌خورد. بسیاری از موارد لنفوم بورکیت در آفریقا با عفونت ویروس اپشتاین ـ بار همراه هستند.

C (constant region) gene segments. توالی‌های DNA در لوکوس‌های ژنی **Ig** و **TCR** که نواحی ثابت زنجیره‌های سنگین و سبک Ig و زنجیره‌های δ و γ و α و TCRβ را کد می‌کنند.

C1. یکی از پروتئین‌های سرمی سیستم کمپلمان که از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی متعددی تشکیل شده است و با اتصال به نواحی Fc آنتی‌بادی‌های IgG یا IgM اتصال یافته به آنتی‌ژن باعث آغاز مسیر کلاسیک فعال‌شدن کمپلمان می‌شود.

C1 inhibitor (C1 INH). پروتئین پلاسمایی مهارکنندهٔ مسیر کلاسیک فعال‌شدن کمپلمان. C1 INH مهارکنندهٔ سرین پروتئاز (سرپین) است که از سوبستراهای طبیعی اجزاء C1r و C1s مولکول C1 تقلید می‌کند. نقص ژنتیکی C1 INH باعث به وجودآمدن بیماری آنژیوادم ارثی می‌شود.

C2. یک پروتئین مسیر کلاسیک کمپلمان است که توسط C1 فعال شده به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شود تا C2a را ایجاد کند که بخشی از C3 کنورتاز مسیر کلاسیک می‌باشد.

C3. مهمترین و فراوانترین پروتئین سیستم کمپلمان؛ در هر دو آبشار مسیرهای کلاسیک و فرعی شرکت می‌کند. C3 در جریان فعال‌شدن کمپلمان به طور پروتئولیتیک می‌شکند و قطعهٔ C3b را به وجود می‌آورد که به طور کووالان به سطوح سلولی یا میکروبی می‌چسبد و نیز یک قطعهٔ C3a حاصل می‌شود که اثرات پیش التهابی متعددی دارد.

C3 convertase. کمپلکس آنزیمی چند پروتئینی که در مراحل اولیهٔ فعال‌شدن کمپلمان از مسیر کلاسیک، لکتین، و آلترناتیو به وجود می‌آید. مبدل C3، C3 را می‌شکند و دو فرآوردهٔ پروتئولیتیک به نام‌های C3a و C3b را به وجود می‌آورد.

C4. پروتئین مسیر کلاسیک کمپلمان است که به صورت پروتئولیتیک توسط C1 شکسته و C4b را به وجود می‌آورد که بخشی از C3 کنورتاز مسیر کلاسیک می‌باشد.

C5. پروتئینی است که توسط C5 کنورتاز در تمام مسیرهای کمپلمان شکسته شده و قطعهٔ C5b را به وجود می‌آورد که کمپلکس حمله به غشاء و لیز سلولی را آغاز می‌کنند و نیز C5a را به وجود می‌آورد که فعالیت‌های پیش‌التهابی متنوعی دارد.

C5 convertase. کمپلکس آنزیمی چند پروتئینی که بر اثر اتصال C3b به مبدل C3 به وجود می‌آید. مبدل C5، مولکول C5 را می‌شکند و باعث آغاز مراحل انتهایی

فعال‌شدن کمپلمان و در نتیجه تشکیل کمپلکس حمله به غشا و لیز سلول‌ها می‌گردد.

Calcineurin. یک سرین/ تره‌اونین فسفاتاز سیتوپلاسمی که فاکتور نسخه‌برداری NFAT را دفسفریله کرده و بدین ترتیب NFAT اجازهٔ ورود به هسته را پیدا می‌کند. در جریان انتقال سیگنال TCR که در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن آغاز می‌شود، سیگنال‌های کلسیم به وجود می‌آیند که کالسی‌نورین را فعال می‌کنند. داروهای سرکوبگر ایمنی سایکلوسپورین و FK-506 با مهار فعالیت کالسی‌نورین عمل می‌نمایند.

Carcinoembryonic antigen (CEA, CD66). یک پروتئین غشائی شدیداً گلیکوزیله است که افزایش میزان بروز آن در بسیاری از کارسینوم‌های کولون، پانکراس، معده و پستان منجر به افزایش سطح سرمی آن می‌گردد. میزان CEA سرمی به منظور ارزیابی تداوم یا عود کارسینوم متاستازدهنده پس از درمان به کار می‌رود.

Caspases. پروتئازهای درون سلولی که در جایگاه‌های فعال خود سیستئین دارند و سوبستراها را در انتهای C- واحدهای اسید آسپارتیک می‌شکنند. اغلب آنها اجزای آبشار آنزیمی هستند که باعث مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده می‌شوند اما کاسپاز ۱، که بخشی از اینفلامازوم می‌باشد، با تبدیل فرم‌های غیرفعال پش‌سازهای سایتوکاین‌های IL-1 و IL-18 به فرم‌های فعال آنها، باعث ایجاد التهاب می‌شود.

Cathelicidins. پلی‌پپتیدهایی که توسط نوتروفیل‌ها و سایر سدهای اپی‌تلیال تولید می‌شوند و اعمال مختلفی را در ایمنی ذاتی انجام می‌دهند که از آنها می‌توان به سمیت مستقیم برای میکروارگانیسم‌ها، فعال‌سازی لکوسیت‌ها و خنثی‌سازی لیپوپلی‌ساکاریدها اشاره کرد.

Cathepsins. پروتئازهای تیول و آسپارتیل دارای ویژگی‌هائی برای طیف وسیعی از سوبستراها هستند و در اندوزوم‌های APCها فراوان می‌باشند و احتمالاً نقش مهمی در تولید قطعات پپتیدی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی برونزاد ایفا می‌کنند که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند.

CD molecules. مولکول‌های سطح سلولی که در انواع مختلف سلول‌های سیستم ایمنی بروز می‌کنند و با یک عدد CD یا «cluster of differentiation» نشان داده می‌شوند. لیستی از مولکول‌های CD در پیوست III آمده است.

Cell-mediated immunity (CMI). نوعی ایمنی آداپتیو که به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود و به عنوان مکانیسم دفاعی بر علیه انواع مختلف میکروب‌هایی که به وسیله فاگوسیت‌ها برداشته می‌شوند یا سلول‌های غیرفاگوسیتی را آلوده می‌کنند، عمل می‌نماید. پاسخ‌های ایمنی با واسطهٔ سلول عبارتند از: فعال‌شدن فاگوسیت‌ها که این عمل با واسطه سلول‌های $CD4^+$T انجام می‌گیرد و نیز کشتن سلول‌های آلوده توسط CTLهای $CD8^+$.

Central tolerance. نوعی تحمل به خود که به دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی توسط لنفوسیت‌های خود واکنشگر نابالغ در اندام‌های لنفاوی زایا (مرکزی) و در نتیجه مرگ یا غیر فعال‌شدن لنفوسیت‌ها به وجود می‌آید. تحمل مرکزی از به وجودآمدن لنفوسیت‌هایی که دارای پذیرنده‌های با میل پیوندی بالا برای آن دسته از آنتی‌ژن‌های خودی که انتشار وسیعی داشته و در مغز استخوان یا تیموس یافت می‌شوند، جلوگیری می‌کند.

Centroblasts. سلول‌های B در حال تکثیر سریع در ناحیهٔ تاریک مراکز زایگر بافت‌های لنفوئیدی ثانویه، که باعث رشد هزاران سلول که اخلاف آنها هستند و دآمیناز القاء شده به وسیله فعال شدن (AID) را بیان می‌کنند، و موتاسیون سوماتیک ژن‌های V بر روی آن انجام می‌گیرد. سنتروبلاست‌ها به سنتروسیت‌های ناحیهٔ روشن مراکز زایگر تبدیل می‌شوند.

Centrocytes. سلول‌های B در ناحیهٔ روشن مراکز زایگر اعضای لنفوئیدی ثانویه، که اخلاف سنتروبلاست‌های در حال تکثیر در نواحی تاریک هستند. سنتروسیت‌هایی که Ig با میل پیوندی بالا را بارز می‌کنند برای بقاء و ایزوتایپ سوئیچینگ به طور مثبت انتخاب می‌شوند و بعدها به پلاسماسل با عمر طولانی و سلول‌های B خاطره تمایز می‌یابند.

Checkpoint blockade. نوعی ایمونوتراپی سرطان است که از آنتی‌بادی‌های مسدودکننده اختصاصی برای

مولکول‌های مهارکنندهٔ سلول‌های T شامل PD-1، PD-L1 و CTLA4 در بیماران سرطانی استفاده می‌گردد تا پاسخ‌های ضد توموری سلول‌های T تقویت گردد. این روش به صورت موفقیت‌آمیزی در درمان مؤثر چندین نوع از سرطان‌های متاستاتیک غیرپاسخ‌دهنده به درمان به کار رفته است.

Chediak-Higashi syndrome. یک بیماری نقص ایمنی اتوزومی مغلوب نادر است که به علت نقص در گرانول‌های سیتوپلاسمی انواع مختلف سلول‌ها به وجود می‌آید و لیزوزوم‌های نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها و نیز گرانول‌های CTLها و سلول‌های NK را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در بیماران، مقاومت نسبت به عفونت با باکتری‌های چرکزا کاهش می‌یابد.

Chemokine receptors. پذیرنده‌های سطحی سلول برای کموکاین‌ها که سیگنال‌های تحریک‌کنندهٔ مهاجرت لکوسیت‌ها را انتقال می‌دهند. حداقل ۱۹ پذیرندهٔ کموکاین مختلف در پستانداران وجود دارد که هر یک از آنها به یک مجموعهٔ متفاوت از کموکاین‌ها متصل می‌شوند. همهٔ این پذیرنده‌ها از اعضای خانوادهٔ پذیرنده‌های هفت مارپیچ ـ آلفای درون غشایی هستند که با پروتئین G در ارتباط می‌باشند.

Chemokines. خانوادهٔ بزرگی از سایتوکاین‌های دارای وزن مولکولی پایین که ساختمان مشابهی دارند و حرکت (کموتاکسی) لکوسیت‌ها را تحریک می‌کنند و مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها را از طریق فعالسازی اینتگرین‌های لوکوسیتی، حفظ سازماندهی فضایی زیرمجموعه‌های مختلف لنفوسیتی و سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن، درون اعضای لنفوئیدی تنظیم می‌نمایند.

Chemotaxis. حرکت یک سلول در جهت گرادیانت غلظت شیمیایی. حرکت لکوسیت‌ها به درون بافت‌های مختلف غالباً در جهت گرادیانت‌هایی از سایتوکاین‌های با وزن مولکولی پایین به نام کموکاین‌ها صورت می‌پذیرد.

Chimeric antigen receptor (CAR). پذیرنده‌های مهندسی ژنتیک شده با سایت‌های اتصال اختصاصی به آنتی‌ژن‌های توموری می‌باشند که از طریق ژن‌های نواحی متغیر ایمونوگلبولین و دم سیتوپلاسمی حاوی دومین‌های سیگنال‌رسانی برای هر دو پذیرنده سلول T و پذیرنده‌های کمک محرک کد می‌شوند. زمانی که سلول T برای بروز CAR مهندسی ژنتیک می‌شود، این سلول‌ها می‌توانند سلول‌ها را به وسیلهٔ دومین‌های خارج سلولی شناسایی و نابود کنند. انتقال فعال سلول‌های T بارز کنندهٔ CAR با موفقیت برای درمان برخی سرطان‌ها به کار می‌رود.

Chromosomal translocation. نوعی ناهنجاری کروموزومی که در آن قطعه‌ای از یک کروموزوم به دیگری منتقل می‌شود. بسیاری از بدخیمی‌های لنفوسیت‌ها با جابجایی‌های کروموزومی در لوکوس Ig یا TCR و یک قطعهٔ کروموزومی حاوی اونکوژن سلولی همراه می‌باشند.

Chronic granulomatous disease. یک بیماری نقص ایمنی ارثی نادر که بر اثر موتاسیون‌هایی در ژن‌های کدکنندهٔ اجزاء کمپلکس آنزیمی اکسید از فاگوسیتی به وجود می‌آید که وجود این آنزیم برای کشتن میکروب‌ها توسط لکوسیتهای پلی‌مورفونوکلئر و ماکروفاژها مورد نیاز می‌باشد. بیماری با عفونت‌های باکتریایی درون سلولی راجعه و عفونت‌های قارچی مشخص می‌شود و اغلب با پاسخ‌های ایمنی سلولی مزمن و تشکیل گرانولوم همراه می‌باشد.

Chronic rejection. نوعی رد آلوگرافت که با فیبروز همراه با از دست‌دادن ساختمان‌های طبیعی عضو مشخص میشود و در طی یک مدت زمان طولانی ظاهر می‌گردد. در بسیاری از موارد، پدیدهٔ پاتولوژیک اصلی در رد مزمن، انسداد شریان‌های پیوند است که بر اثر تکثیر سلول‌های عضلانی صاف انتیما به وجود می‌آید و آرتریواسکلروز پیوندی نامیده می‌شود.

c-Kit ligand (stem cell factor). پروتئینی که برای خونسازی، مراحل اولیهٔ تکامل سلول‌های T در تیموس، و تکامل ماست‌سل‌ها مورد نیاز است. لیگاند c-Kit توسط سلول‌های استرومایی مغز استخوان و تیموس به اشکال غشایی و محلول تولید می‌شود و به پذیرندهٔ غشایی موجود بر سطح سلول‌های بنیادی چند توانه یعنی تایروزین کیناز c-Kit اتصال می‌یابد.

Class I major histocompatibility complex (MHC) molecule. یکی از دو شکل پروتئین‌های

هترودایمر و پلی‌مورفیک غشایی که به قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شده و آنها را بر سطح APCها عرضه می‌کنند تا مورد شناسایی لنفوسیت‌های T قرار گیرند. مولکول‌های MHC کلاس I معمولاً پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های موجود در سیتوزول سلول را به منظور شناسایی توسط سلول‌های $T\ CD8^+$ عرضه می‌کنند.

Class II-associated invariant chain peptide (CLIP). باقیماندهٔ پپتیدی زنجیرهٔ ثابت که در شکاف اتصالی پپتید MHC کلاس II جای می‌گیرد و پیش از آنکه شکاف مذکور در دسترس پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن‌های پروتئینی خارج سلولی قرار گیرد، بر اثر عمل مولکول HLA-DM جدا می‌شود.

Class II major histocompatibility complex (MHC) molecule. یکی از دو شکل پروتئین‌های غشائی هترودایمر و پلی‌مورفیک که به قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شده و آنها را بر سطح APCها عرضه می‌کنند تا مورد شناسائی لنفوسیت‌های T قرار گیرند. مولکول‌های MHC کلاس II معمولاً پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های خارج سلولی را، که به درون وزیکول‌های فاگوسیتی یا آندوسیتوزی وارد شده‌اند، به منظور شناسایی توسط سلول‌های $T\ CD4^+$ عرضه می‌کنند.

Classical macrophage activation. فعال‌شدن ماکروفاژها به وسیله اینترفرون گاما، سلول‌های T_H1 و لیگاندهای TLR منجر به ایجاد فنوتیپ پیش‌التهابی و میکروب‌کشی می‌شود. ماکروفاژهای فعال‌شده کلاسیک ماکروفاژهای M_1 خوانده می‌شوند.

Classical pathway of complement activation. این مسیر کمپلمان که بازوی اجرایی ایمنی هومورال است، واسطه‌های التهابی، اوپسونین‌ها جهت فاگوسیتوز آنتی‌ژن‌ها و کمپلکس‌های لیتیک تولید کرده که سلول‌ها را نابود می‌کند. این مسیر فعال‌شدن کمپلمان با اتصال کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی به مولکول C1 آغاز می‌شود و منجر به شکست پروتئولیتیک پروتئین‌های C4 و C2 جهت تولید C3 کنورتاز مسیر کلاسیک می‌شود. مسیر کلاسیک، همانند مسیرهای آلترناتیو و لکتین از طریق تشکیل کمپلکس حمله به غشاء پایان می‌یابند.

Clonal anergy. حالتی از بی‌پاسخی نسبت به آنتی‌ژن که به طور تجربی در یک کلون از لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود و ناشی از شناسایی آنتی‌ژن در عدم حضور سیگنال‌های اضافی (سیگنال‌های کمک محرک) می‌باشد که برای فعال‌سازی عملکردی مورد نیاز هستند. آنرژی کلونال به عنوان مدلی برای یکی از مکانیسم‌های تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی در نظر گرفته می‌شود و احتمالاً در مورد لنفوسیت‌های B نیز صدق می‌کند.

Clonal deletion. مکانیسمی برای ایجاد تحمل در لنفوسیت‌ها است به طوری که سلول T نابالغ در تیموس یا سلول B نابالغ در مغز استخوان به دلیل شناسایی یک آنتی‌ژن خودی دستخوش مرگ آپوپتوتیک می‌شود.

Clonal expansion. افزایش ۱۰۰۰ تا ۱۰۰,۰۰۰ برابری تعداد لنفوسیتهای اختصاصی آنتی‌ژن که به دنبال تحریک آنتی‌ژنی و تکثیر سلولهای T و B بکر ایجاد می‌شود. گسترش کلونی در بافتهای لنفاوی اتفاق می‌افتد و جهت تولید تعداد کافی از لنفوسیت‌های T مجری و پلاسماسل‌ها از پیش‌سازهای اندک بکر که برای آنتی‌ژن ویژگی دارند، ضروری است تا بتوانند عفونتها را ریشه‌کن کنند.

Clonal ignorance. نوعی عدم پاسخ‌دهی لنفوسیت‌ها که در آن آنتی‌ژن‌های خودی توسط سیستم ایمنی نادیده گرفته می‌شوند با وجود این که لنفوسیت‌های اختصاصی آن آنتی‌ژن‌ها زنده و کارا هستند.

Clonal selection hypothesis. یکی از قوانین اساسی سیستم ایمنی (دیگر فرضیه محسوب نمی‌شود) که نشان می‌دهد هر فرد دارای تعداد زیادی از لنفوسیت‌های کلونال می‌باشد و هر کلون از یک پیش‌ساز منفرد منشأ گرفته و قادر به شناسایی و پاسخ‌دهی در برابر یک شاخص آنتی‌ژنیک خاص است. زمانی که آنتی‌ژنی وارد بدن می‌شود، یکی از کلون‌های اختصاصی موجود را انتخاب نموده و آن را فعال می‌کند.

Clone. یک گروه از سلول‌هایی که همگی از یک پیش‌ساز مشترک منفرد مشتق شده‌اند و بسیاری از ویژگی‌های

ژنوتیپی و فنوتیپی آنها مشابه با سلولی است که از آن منشأ گرفته‌اند. در ایمنی آداپتیو، همهٔ اعضای یک کلون لنفوسیتی ژن‌های Ig یا TCR نوترکیب منحصر بفرد و مشابهی را دارا می‌باشند، اگرچه ژن‌های IgV بازآرایی شده سلول‌های مختلف متعلق به یک کلون از سلول‌های B، ممکن است به علت هایپرموتاسیون سوماتیک که پس از نوترکیبی VDJ اتفاق می‌افتد متفاوت باشند.

Coinhibitor. یک پروتئین سطحی سلولی که به وسیله سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن، سلول‌های B یا T تنظیمی، یا سلول‌های بافتی بارز می‌شوند و به پذیرنده‌های مهاری روی سلول‌های T مجری متصل شده و سیگنال‌های بلوکه کنندهٔ فعالسازی سلول T توسط آنتی‌ژن را القاء می‌کنند. برای مثال PD-L1 یک coinhibitor است که روی انواع مختلف سلولی بارز شده و به PD-1 روی سلول‌های T مجری متصل می‌شود. مسیر PD-L1/PD، به منظور افزایش پاسخ‌های ضد توموری و ضد ویروسی سلول T از نظر درمانی مورد هدف قرار می‌گیرد.

Collectins. خانواده‌ای از پروتئین‌ها نظیر لکتین اتصالی مانوز که با حضور یک دومن شبه کلاژن و یک دومن لکتینی (یعنی اتصال‌یابنده به کربوهیدرات) مشخص می‌شوند. کالکتین‌ها در سیستم ایمنی ذاتی به عنوان پذیرنده‌های شناسایی‌کنندهٔ الگو برای میکروب‌ها عمل می‌کنند و احتمالاً با اتصال به C1q سیستم کمپلمان را فعال می‌نمایند.

Colony-stimulating factors (CSFs). سایتوکاین‌هایی که تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان را افزایش می‌دهند. CSFها در تکامل گلبول‌های قرمز خون، گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها نقش اساسی دارند. نمونه‌هایی از CSFها عبارتند از: فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت ـ مونوسیت (GM-CSF)، محرک کلنی گرانولوسیت (G-CSF) و IL-3.

Combinatorial diversity. تنوع ترکیبی در ویژگی‌های Ig و TCR که به واسطهٔ استفاده از ترکیب شدن‌های قطعات متغیر مختلف، تنوع و اتصال قطعات در طی نوترکیبی سوماتیک DNA، در لوکوس‌های Ig و TCR در زمان تکامل سلول‌های B و T ایجاد می‌شود. تنوع ترکیبی که عملکرد آن همراه با تنوع اتصالی است، مکانیسمی برای تولید تعداد زیادی ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی مختلف از تعداد محدودی قطعهٔ ژنی DNA می‌باشد.

Complement. سیستمی از پروتئین‌های سرمی و سطح سلولی که با همدیگر و سایر عوامل مجری پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو وارد واکنش می‌شوند. مسیرهای کلاسیک، فرعی و لکتین سیستم کمپلمان به ترتیب توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی یا سطوح میکروبی و لکتین‌های متصل‌شونده به میکروب‌ها فعال می‌شوند و شامل آبشاری از آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند که میانجی‌های التهابی و اپسونین‌ها را تولید می‌کنند. هر سه مسیر منجر به تشکیل یک کمپلکس لیزکنندهٔ سلولی انتهائی می‌گردند که در غشاهای سلولی فرو می‌رود.

Complement receptor type 1 (CR1). پذیرنده قطعات C3b و C4b کمپلمان. فاگوسیتها از CR1 جهت درون‌بری ذرات پوشیده شده از C3b یا C4b استفاده می‌کنند. CR1 سطح گلبولهای قرمز خون به منظور پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی از گردش خون بکار می‌رود. CR1 تنظیم‌کنندهٔ فعال‌شدن کمپلمان نیز می‌باشد.

Complement receptor type 2 (CR2). پذیرنده‌ای که بر سطح سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک فولیکولی بروز می‌کند و به قطعات پروتئولیتیک پروتئین C3 کمپلمان یعنی C3d، C3dg و iC3b متصل می‌شود. CR2 باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌گردد و به این منظور فعال‌شدن سلول‌های B توسط آنتی‌ژن را افزایش می‌دهد و به دام افتادن کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در مراکز زایگر را تشدید می‌کند. CR2 پذیرنده برای ویروس اپشتاین ـ بار نیز می‌باشد.

Complementarity-determining region (CDR). قطعات کوتاهی از پروتئین‌های Ig و TCR که شامل بیشترین تفاوت از نظر توالی‌های اسید آمینه‌ای در بین آنتی‌بادی‌ها یا TCRهای مختلف می‌باشند و در اتصال به آنتی‌ژن شرکت می‌کنند. همچنین **مناطق بسیار متغیر** نیز نامیده می‌شوند. سه CDR در دومن متغیر هر زنجیرهٔ

پلی‌پپتیدی پذیرندهٔ آنتی‌ژنی و شش CDR در هر مولکول Ig یا TCR دست‌نخورده وجود دارد. این قطعات بسیار متغیر ساختمان‌های حلقوی تشکیل می‌دهند که در کنار همدیگر سطحی را به وجود می‌آورند که مکمل ساختمان سه بعدی آنتی‌ژن اتصال یافته می‌باشد.

Congenic mouse strains. نژادهای موشی خالص که از نظر تمام لوکوس‌های ژنتیکی یکسان هستند به جز لوکوسی که باید از نظر آن متفاوت باشند؛ این نژادها با آمیزش‌های back-cross متوالی و انتخاب آنها بر اساس یک صفت خاص تولید می‌شوند. نژادهای کانژنیکی که تنها از نظر یک آلل MHC خاص با همدیگر تفاوت دارند، در تعیین عملکرد مولکول‌های MHC بسیار سودمند هستند.

congenital immunodeficiency. نوعی نقص ژنتیکی که در آن نقص به ارث رسیده در بعضی از عوامل ایمنی ذاتی یا آداپتیو سیستم ایمنی، موجب یک کمبود ایمنی می‌شود که با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها همراه می‌گردد. نقص ایمنی مادرزادی اغلب در اوایل دوران نوزادی و کودکی یا در موارد نادر دیرتر بروز می‌یابد. **نقص ایمنی اولیه** معادل نقص ایمنی مادرزادی است.

Constant (C) region. قسمتی از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی Ig یا TCR که توالی آنها در بین کلون‌های مختلف یکسان می‌باشد و در اتصال به آنتی‌ژن شرکت نمی‌کند.

Contact sensitivity. یک مرحله از پاسخ‌دهی ایمنی به مواد شیمیایی معین که منجر به واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس با واسطه سلول‌های T متعاقب یک تماس پوستی می‌شود. موادی نظیر یون‌های نیکل یا اوروشیول سم موجود در گیاه پیچک، که ازدیاد حساسیت تماسی ایجاد می‌کنند، به پروتئین‌های خودی موجود بر سطح APCها متصل شده و آنها را تغییر می‌دهند تا توسط سلول‌های $CD4^+T$ یا $CD8^+$ مورد شناسائی قرار گیرند.

Coreceptor. کمک پذیرندهٔ سطحی لنفوسیت‌ها که هم زمان با اتصال Ig غشائی یا TCR به آنتی‌ژن، به کمپلکس آنتی‌ژن متصل می‌شود و سیگنال‌های لازم برای فعال‌شدن مناسب لنفوسیت‌ها را ارسال می‌کند. CD4 و CD8 کمک‌پذیرنده‌های سلول T هستند که به نواحی غیر پلی‌مورفیک مولکول MHC متصل می‌شوند و به طور هم زمان TCR نیز به واحدهای پلی‌مورفیک همان MHC (و پپتید چسبیده به آن) اتصال می‌یابد.

CR2 کمک‌پذیرندهٔ سلول‌های B است که به آنتی‌ژن‌های اپسونیزه شده توسط کمپلمان متصل می‌شود، در عین حال که Ig غشائی به طور هم زمان به ناحیهٔ دیگری از همان آنتی‌ژن اتصال می‌یابد.

Costimulator. کمک محرک مولکول بارز شده بر سطح APCها در پاسخ به محرک‌های ایمنی ذاتی، که تحریک لازم، علاوه بر تحریکات آنتی‌ژنی (سیگنال دوم) که برای فعال‌نمودن سلول‌های T دست‌نخورده لازم است را فراهم می‌کند. شناخته شده‌ترین کمک‌محرک‌ها، مولکول‌های B7 (CD86 و $CD8^+$) موجود بر سطح APCهای حرفه‌ای هستند که به پذیرندهٔ CD28 بر سطح سلول‌های T متصل می‌شوند. سایر costimulatorها به پذیرنده‌هایی وصل می‌شوند که روی سلول‌های T فعال شده بارز می‌شوند و در نتیجه منجر به افزایش پاسخ‌های اجرایی می‌گردند.

CpG nucleotides. توالی‌های سیتیدین ـ گوانین غیرمتیله که در DNA میکروبی یافت می‌شوند و پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند. نوکلئوتیدهای CpG توسط TLR-9 شناسایی می‌شوند، و دارای خصوصیات ادجوانتی در سیستم ایمنی پستانداران هستند.

پروتئین واکنشگر C-reactive protein (CRP) C. یکی از اعضای خانوادهٔ پنتراکسین از پروتئین‌های پلاسمائی که در پاسخ‌های ایمنی ذاتی در عفونت‌های باکتریائی دخالت دارند. CRP یک عامل واکنشگر فاز حاد است که به کپسول باکتری‌های پنوموکوکی متصل می‌شود. CRP به C1q نیز اتصال می‌یابد و در نتیجه می‌تواند کمپلمان را فعال کند یا از طریق واکنش‌دادن با پذیرنده‌های C1q فاگوسیتی به عنوان اپسونین عمل نماید. افزایش سرمی CRP یک مارکر التهاب می‌باشد.

آزمون کراس مچ Cross-matching. نوعی آزمون غربالگری است که برای به حداقل رساندن احتمال واکنش‌های انتقال خون ناسازگار یا رد پیوند در بیمارانی که نیازمند انتقال خون یا پیوند عضو هستند، انجام می‌گیرد و برای این منظور وجود آنتی‌بادی‌های از پیش

ساخته شده بر علیه آنتی‌ژن‌های سطحی سلول دهنده (معمولاً آنتی‌ژن‌های گروه خونی یا آنتی‌ژن‌های MHC) مورد بررسی واقع می‌شود. در این آزمون، سرم گیرنده را با لکوسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز خون اهداءکنندگان عضو مخلوط کرده و آگلوتیناسیون یا لیز سلولی وابسته به کمپلمان را بررسی می‌کنند.

عرضه متقاطع Cross-presentation. مکانیسمی که از طریق آن یک APC حرفه‌ای باعث فعال‌شدن (یا حساس‌شدن) یک CTL $CD8^+$ دست‌نخورده با ویژگی برای آنتی‌ژن‌های سلول سوم (نظیر سلول آلوده به ویروس یا سلول توموری) می‌شود. برای نمونه، حساس‌شدن متقاطع زمانی اتفاق می‌افتد که یک سلول آلوده (اغلب آپوپتوتیک) توسط APC حرفه‌ای بلعیده می‌شود و آنتی‌ژن‌های میکروبی پس از پردازش در کنار مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌گردند یعنی دقیقاً همان طوری که در مورد سایر آنتی‌ژن‌های فاگوسیت شده عمل می‌شود. APC حرفه‌ای کمک‌محرکهای لازم برای سلولهای T را نیز تأمین می‌کند. این پدیده را **حساس‌شدن متقاطع** نیز می‌نامند.

CTLA-4. CTLA-4 یک پروتئین از خانوادهٔ بزرگ Ig، که روی سطح سلول‌های T مجری و Treg بارز شده و به B7-1 و B7-2 با میل پیوندی بالا وصل می‌شود و دارای نقش اساسی در مهار پاسخ‌های سلول T می‌باشد. CTLA-4 برای عملکرد Treg و تحمل سلول T به آنتی‌ژن‌های خودی ضروری است.

C-type lectin. عضوی از خانواده بزرگ پروتئین‌های متصل‌شونده به کربوهیدرات وابسته به کلسیم که بسیاری از آنها نقش‌های مهمی در ایمنی آداپتیو و ذاتی دارند. برای مثال لکتین‌های شیر ـ C محلول به ساختارهای کربوهیدراتی میکروبی متصل شده و فاگوسیتوز یا فعال‌شدن کمپلمان را میانجی‌گری می‌کنند (برای مثال لکتین متصل‌شونده به مانوز، دکتین‌ها، کلکتین‌ها و فیکولین‌ها).

Cutaneous immune system. اجزایی از سیستم‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو که در پوست یافت می‌شوند و به صورت کاملاً تخصص‌یافته در کنار همدیگر عمل می‌کنند تا پاتوژن‌های روی سطح پوست یا درون پوست را شناسایی کرده و به آنها پاسخ دهند و نیز در ایجاد هومئوستاز با میکروب‌های همزیست را حفظ نمایند. اجزاء سیستم ایمنی جلدی شامل کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس، سلول‌های دندریتی پوستی، لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی و لنفوسیت‌های درم هستند.

Cyclic GMP-AMP synthase. سنسور سیتوزولی DNA هستند که GMP-AMP حلقوی را به عنوان پیام‌رسان ثانویه تولید می‌کنند و از آداپتورهای STING جهت القای سنتز اینترفرون تیپ I بهره می‌جوید.

Cyclosporine. یک مهارکنندهٔ کلسینورین که به طور وسیعی به عنوان یک داروی سرکوبگر ایمنی مورد استفاده قرار گرفته و با مهار فعال‌شدن سلول‌های T جلوی رد آلوگرافت را می‌گیرد. سایکلوسپورین (که سایکلوسپورین A نیز نامیده می‌شود) به پروتئین سیتوزولی به نام سایکلوفیلین متصل می‌شود و کمپلکس‌های سایکلوسپورین ـ سایکلوفیلین به کلسی‌نورین اتصال یافته و آن را مهار می‌کنند و در نتیجه جلوی فعال‌شدن و انتقال فاکتور نسخه‌برداری NFAT به هسته را می‌گیرند.

Cytokines. پروتئین‌هائی که به وسیلهٔ انواع مختلف سلول‌ها تولید و ترشح می‌شوند و واکنش‌های التهابی و ایمنی را میانجیگری می‌کنند. سایتوکاین‌ها میانجی‌های اصلی ارتباط بین سلول‌های سیستم ایمنی می‌باشند.

Cytosolic DNA sensors (CDSs). مولکول‌هایی هستند که DNA دورشته‌ای میکروب‌ها را در سیتوزول تشخیص داده و مسیرهای سیگنال‌رسانی را جهت آغاز پاسخ‌های ضد میکروبی نظیر تولید اینترفرون تیپ I و اتوفاژی را فعال می‌کند.

Cytotoxic (or cytolytic) T lymphocyte (CTL). نوعی لنفوسیت T که عمل اجرائی اصلی آن، شناسائی و کشتن سلول‌های آلوده به ویروس‌ها یا سایر میکروب‌های درون سلولی در بدن میزبان است. CTLها معمولاً CD8 را بروز می‌دهند و پپتیدهای میکروبی را در کنار مولکول‌های MHC کلاس I شناسائی می‌کنند. کشتن سلول‌های آلوده توسط CTLها از طریق آزادکردن محتوای گرانول‌های سیتوپلاسمی به درون سیتوزول

سلول‌های آلوده صورت می‌گیرد که منجر به مرگ آپوپتوتیک می‌شود.

Damage associated molecular patterns (DAMPs). الگوهای مولکولی وابسته به آسیب مولکول‌های اندوژن که توسط سلول‌های آسیب‌دیده یا در حال مرگ تولید یا رها می‌شوند و به پذیرنده‌های شناسایی الگو متصل شده و پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند. مثال‌هایی از آنها شامل پروتئین high mobility group box 1 (HMGB1)-، ATP خارج سلولی و اسید اوریک هستند.

Death receptors. پذیرنده‌های غشای پلاسمایی که روی انواع مختلف سلولی بیان شده و متعاقب اتصال لیگاند، سیگنال‌هایی را که منجر به فراخوانی پروتئین آداپتور FADD (پروتئین مرتبط با Fas حاوی دومن مرگ) می‌شود را انتقال داده و بدین ترتیب باعث فعال‌سازی کاسپاز ۸ شده و در نهایت مرگ سلول آپوپتوتیک را موجب می‌شود. همهٔ پذیرنده‌های مرگ نظیر FAS، TRALI و TNFR متعلق به خانوادهٔ بزرگ پذیرندهٔ TNF می‌باشند.

Dectins. پذیرنده‌های شناسایی الگو بیان شده روی سلول‌های دندریتیک که کربوهیدرات‌های غشاء سلول قارچ‌ها را شناسایی کرده و وقایع سیگنالینگی را القاء می‌کنند که التهاب را القاء کرده و پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را ارتقاء می‌دهند.

Defensins. پپتیدهای غنی از سیستئین تولیدشده توسط سلول‌های سد اپی‌تلیال در پوست، روده، ریه و سایر بافت‌ها و گرانول‌های نوتروفیل‌ها که به عنوان آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف عمل کرده و تعداد زیادی از باکتری‌ها و قارچ‌ها را از بین می‌برند. ساخت دیفنسین‌ها در پاسخ به تحریک پذیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی مانند پذیرنده‌های شبه Toll و سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1 و TNF افزایش می‌دهد.

Delayed-type hypersensitivity (DTH). نوعی واکنش ایمنی که در آن فعال‌شدن ماکروفاژها توسط سلول‌های T و التهاب سبب ایجاد آزار بافتی می‌شود. واکنش DTH در برابر تزریق زیرجلدی آنتی‌ژن اغلب به عنوان روشی برای ارزیابی ایمنی سلولی به کار می‌رود (نظیر تست پوستی با استفاده از مشتق پروتئینی خالص‌شده که برای ارزیابی ایمنی در برابر ***مایکوباکتریوم توبرکولوزیس*** مورد استفاده قرار می‌گیرد).

Dendritic cells. سلول‌هایی که از مغز استخوان منشاء گرفته و در بافت‌های اپی‌تلیال و لنفاوی یافت می‌شوند و از نظر مرفولوژی با زوائد غشائی باریک مشخص می‌گردند. زیرگروه‌های زیادی از سلول‌های دندریتیک با عملکردهای مختلف وجود دارند. سلول‌های دندریتیک کلاسیک، به عنوان سلول‌های نگهبان (پاسدار) ذاتی عمل کرده و برای لنفوسیت‌های T بکر در جریان فعالسازی تبدیل به APC می‌شوند، و در آغاز پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی نقش مهمی دارند. سلول‌های دندریتی کلاسیک نابالغ (در حال استراحت) برای القاء تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی اهمیت دارند. سلول‌های دندریتی پلاسماسیتوئیدی مقدار زیادی اینترفرون نوع ۱ در پاسخ به مواجهه با ویروس‌ها تولید می‌کنند.

Desensitization. روشی برای درمان بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژی‌ها) که از طریق تجویز متوالی دوزهای پائین آنتی‌ژنی که شخص نسبت به آن آلرژی دارد، صورت می‌پذیرد. این روش اغلب جلوی بروز واکنش‌های آلرژیک شدید را پس از قرارگرفتن در معرض آنتی‌ژن‌های محیطی می‌گیرد ولی مکانیسم آن به خوبی شناخته نشده است.

Determinant. ناحیهٔ خاصی از یک آنتی‌ژن ماکرومولکولی که به آنتی‌بادی متصل می‌شود. در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی که توسط سلول‌های T مورد شناسائی قرار می‌گیرند، شاخص در واقع ناحیهٔ پپتیدی است که به مولکول MHC متصل می‌شود تا توسط TCR شناسائی شود. مترادف **اپی‌توپ** است.

Diacylglycerol (DAG). مولکول سیگنال‌دهندهٔ غشائی که بر اثر هیدرولیز فسفولیپید درون غشائی به نام فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ ـ بی‌فسفات (PIP_2) توسط فسفولیپاز C ($PLC\gamma_1$) در جریان فعال‌شدن لنفوسیت‌ها توسط آنتی‌ژن تولید می‌شود. وظیفهٔ اصلی DAG فعال نمودن آنزیمی به نام پروتئین کیناز C است که در تولید

فاکتورهای نسخه‌برداری فعال شرکت می‌کند.

DiGeorge syndrome. نقص انتخابی سلول‌های T که به علت نوعی ناهنجاری مادرزادی به وجود می‌آید و منجر به اختلال در پیدایش تیموس، غدد پاراتیروئید و سایر ساختمان‌هائی می‌شود که از بن‌بست‌های سوم و چهارم حلقی منشاء می‌گیرند.

Direct antigen presentation (or direct allorecognition). عرضهٔ مولکول‌های MHC آلوژن بر سطح سلول‌های بافت پیوندی، به سلول‌های T فرد گیرندهٔ پیوند که منجر به فعال‌شدن سلول‌های T می‌گردد، بدون اینکه نیازی به پردازش آنتی‌ژن باشد. شناسائی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن نوعی واکنش متقاطع است که در آن TCR طبیعی که مولکول MHC خودی به همراه پپتید بیگانه را شناسائی می‌کند، با مولکول MHC آلوژن به همراه پپتید واکنش متقاطع ایجاد می‌کند. عرضهٔ مستقیم تا حدودی مسئول پاسخ‌های قوی سلول T در برابر آلوگرافت‌ها می‌باشد.

Diversity. وجود تعداد بسیار زیادی از لنفوسیت‌ها با ویژگی‌های آنتی‌ژنی مختلف در یک فرد را گویند. تنوع، خصوصیت اصلی سیستم ایمنی آداپتیو می‌باشد و به علت متغیربودن ساختمان نواحی اتصال به آنتی‌ژن پذیرنده‌های لنفوسیتی برای آنتی‌ژن‌ها (آنتی‌بادی‌ها و TCRها) به وجود می‌آید.

Diversity (D) segments. توالی‌های کدکنندهٔ کوتاه بین قطعات ژنی متغیر (V) و ثابت (C) در لوکوس‌های زنجیرهٔ سنگین Ig و β و TCR γ که در جریان تکامل لنفوسیت‌ها، همراه با قطعات J دستخوش نوترکیبی سوماتیک با قطعات V می‌شوند. DNA بازآرائی شدهٔ VDJ، انتهای کربوکسی نواحی V پذیرندهٔ آنتی‌ژنی شامل نواحی بسیار متغیر (CDR) سوم را کد می‌کند. استفاده تصادفی از قطعات D در ایجاد تنوع در گنجینهٔ پذیرندهٔ آنتی‌ژنی شرکت می‌نماید.

DNA vaccine. واکسنی که شامل یک پلاسمید باکتریائی حاوی DNA مکمل کدکنندهٔ یک آنتی‌ژن پروتئینی می‌باشد. کارائی واکسن‌های DNA به این دلیل است که APCهای حرفه‌ای در بدن با پلاسمید آلوده شده و پپتیدهای ایمونوژنی را عرضه می‌کنند که باعث به وجودآمدن پاسخ‌های اختصاصی می‌شوند. علاوه بر این، DNA پلاسمید دارای نوکلئوتیدهای CpG می‌باشد که به عنوان ادجوان‌های قوی عمل می‌کنند.

Double-negative thymocyte. زیرردهٔ‌ای از سلول‌های T در حال تکامل (تیموسیت‌ها) در تیموس که CD4 یا CD8 را بروز نمی‌دهند. بیشتر تیموسیت‌های دوگانه منفی در مراحل اولیهٔ تکامل خود هستند و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را بروز نمی‌دهند. این سلول‌ها در مرحلهٔ دوگانه مثبت حد واسط یعنی پیش از تکامل بیشتر به سلول‌های T یگانه مثبت بارزکنندهٔ CD4 یا CD8، هر دو مولکول CD4 و CD8 را بروز خواهند داد.

Double-positive thymocyte. زیرردهٔ‌ای از سلول‌های T در حال تکامل (تیموسیت‌ها) در تیموس که در مرحلهٔ تکاملی حد واسط هستند و هر دو مولکول CD4 و CD8 را بروز می‌دهند. تیموسیت‌های دوگانه مثبت TCRها را نیز بارز می‌کنند و دستخوش فرآیندهای گزینش می‌شوند و سلول‌های زنده مانده به سلول‌های T یگانه بارزکنندهٔ CD4 یا CD8 تکامل پیدا می‌کنند.

Ectoparasites. انگل‌هائی نظیر کنه و مایت که بر روی بدن یک حیوان زندگی می‌کنند. سیستم‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو هر دو در دفاع بر علیه اکتوپارازیت‌ها وارد عمل می‌شوند و معمولاً مراحل لاروی این ارگانیسم‌ها را از بین می‌برند.

Effector cells. سلول‌هائی که در جریان یک پاسخ ایمنی اعمال اجرائی انجام می‌دهند، نظیر ترشح سایتوکاین‌ها (مانند سلول‌های T یاریگر)، کشتن میکروب‌ها (مانند ماکروفاژها)، کشتن سلول‌های میزبان که آلوده به میکروب هستند (مانند CTLها) یا ترشح آنتی‌بادی‌ها (مانند سلول‌های B تمایز یافته).

Effector phase. مرحله‌ای از پاسخ ایمنی بعد از مراحل شناسائی و فعال‌شدن که در جریان آن آنتی‌ژن‌های بیگانه از بین می‌روند یا غیرفعال می‌شوند. برای نمونه در یک پاسخ ایمنی هومورال، مرحلهٔ اجرائی با فعال‌شدن کمپلمان توسط آنتی‌بادی و فاگوسیتوز باکتری‌های اپسونیزه‌شده با آنتی‌بادی و کمپلمان مشخص می‌شود.

Endosome. یک وزیکول درون سلولی متصل به غشا که در جریان پردازش آنتی‌ژن، پروتئین‌های خارج سلولی به

درون آنها فرو برده می‌شوند. اندوزوم‌ها pH اسیدی دارند و دارای آنزیم‌های پروتئولیتیکی هستند که پروتئین‌ها را به پپتیدهائی تجزیه می‌کنند که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند. زیررده‌ای از اندوزوم‌های غنی از MHC کلاس II به نام MIIC نقش اساسی در پردازش و عرضهٔ آنتی‌ژن از طریق مسیر کلاس II دارند (اندوزوم‌ها در همهٔ سلول‌ها یافت می‌شوند و در فروبردن عواملی که در پردازش شرکت نمی‌کنند نقش دارند).

Endotoxin. یکی از اجزاء دیوارهٔ سلولی باکتری‌های گرم منفی به نام **لیپوپلی ساکارید** (LPS) که از باکتری‌های در حال مرگ رها می‌شود و پاسخ‌های التهابی ایمنی ذاتی را توسط اتصال به TLR4 روی بسیاری از انواع مختلف سلولی، نظیر فاگوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های دندریتی، و سلول‌های اپی‌تلیال سد کننده تحریک می‌کنند. اندوتوکسین دارای هر دو جزء لیپیدی و بخش‌های کربوئیدراتی (پلی‌ساکاریدی) می‌باشد.

Enhancer. توالی نوکلئوتیدی تنظیمی در یک ژن که بالاتر یا پائین‌تر از پروموتر قرار گرفته است، به فاکتورهای نسخه‌برداری متصل می‌شود و فعالیت پروموتر را افزایش می‌دهد. در سلول‌های سیستم ایمنی، تشدید کننده‌ها سیگنال‌های سطحی سلول را جمع کرده و باعث افزایش نسخه‌برداری از ژن‌های کدکنندهٔ بسیاری از پروتئین‌های اجرائی پاسخ ایمنی نظیر سایتوکاین‌ها می‌شوند.

Envelope glycoprotein (Env). گلیکوپروتئین غشائی کدشده به وسیلهٔ یک رتروویروس که بر غشای پلاسمائی سلول‌های آلوده و نیز پوشش غشائی ذرات ویروسی که از سلول میزبان مشتق شده است، بروز می‌کند. پروتئین‌های Env اغلب برای عفونت‌زائی ویروس مورد نیاز هستند. پروتئین‌های Env، HIV شامل gp41 و gp120 می‌باشند که به ترتیب به CD4 و پذیرنده‌های کموکاینی بر سطح سلول‌های T انسان متصل می‌شوند و باعث فیوژن غشاهای ویروس و سلول T می‌گردند.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). روشی که با استفاده از آن مقدار یک آنتی‌ژن ثابت شده بر روی یک سطح جامد را تعیین می‌کنند و برای این منظور از یک آنتی‌بادی اختصاصی استفاده می‌نمایند که به طور کووالان به آنزیمی متصل شده است. مقدار آنتی‌بادی که به آنتی‌ژن اتصال می‌یابد، بستگی به مقدار آنتی‌ژن موجود دارد و برای تعیین آن، تبدیل سوبسترای بی‌رنگ به محصول رنگی توسط آنزیم اتصال یافته را با روش اسپکتروفتومتری اندازه می‌گیرند.

Eosinophil. گرانولوسیت مشتق از مغز استخوان که در ارتشاح التهابی واکنش‌های مرحلهٔ دیررس ازدیاد حساسیت زودرس به فراوانی یافت می‌شود و در بسیاری از فرآیندهای پاتولوژیک بیماری‌های آلرژیک مشارکت می‌نماید. ائوزینوفیل‌ها در دفاع بر علیه انگل‌های برون سلولی نظیر کرم‌ها نقش مهمی دارند.

Epitope. ناحیهٔ خاصی از یک آنتی‌ژن ماکرومولکولی که به آنتی‌بادی متصل می‌شود. در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی که توسط سلول‌های T مورد شناسائی قرار می‌گیرند، اپی‌توپ در واقع ناحیهٔ پپتیدی است که به مولکول MHC متصل می‌شود تا توسط TCR شناسائی شود. مترادف **شاخص** است.

Epitope spreading. در خودایمنی، ایجاد پاسخ‌های ایمنی به چندین اپی‌توپ، هنگامی که یک بیماری خودایمن که به طور اولیه با هدف قرار دادن یک اپی‌توپ پیشرفت کرده است، احتمالاً از طریق شکست بیشتر تولرانس و آزادشدن آنتی‌ژن‌های بافتی اضافی می‌باشد که در نتیجه فرآیند التهابی القا شده به وسیله پاسخ اولیه ایجاد می‌شود.

Epstein-Barr virus (EBV). ویروس DNA دو رشته‌ای از خانوادهٔ هرپس ویروس‌ها که عامل اتیولوژیک مونونوکلئوز عفونی بوده و با تعدادی از تومورهای بدخیم سلول B و کارسینوم نازوفارنکس در ارتباط می‌باشد. EBV از طریق اتصال اختصاصی به CR2 (CD21)، لنفوسیت‌های B و برخی از سلول‌های اپی‌تلیال را آلوده می‌کند.

Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). مدل حیوانی بیماری خودایمن تخریب‌کنندهٔ میلین در سیستم عصبی مرکزی (مانند مالتیپل اسکلروزیس) که از طریق ایمونیزه کردن جوندگان با اجزاء غلاف میلینی اعصاب (نظیر پروتئین اصلی میلین) به

همراه ادجوان ایجاد می‌شود. بیماری تا حدود زیادی توسط سلول‌های $CD4^+$ T ترشح‌کنندهٔ سایتوکاین به وجود می‌آید که برای پروتئین‌های غلاف میلین ویژگی دارند.

Fab (fragment, antigen-binding). قسمتی از یک آنتی‌بادی که ابتدا از طریق پروتئولیز IgG که شامل یک زنجیرهٔ سبک کامل و قطعه‌ای از زنجیرهٔ سنگین یعنی دومن متغیر و تنها اولین دومن ثابت می‌باشد. قطعهٔ Fab توانائی اتصال یک ظرفیتی به آنتی‌ژن را دارد ولی نمی‌تواند با پذیرنده‌های IgG Fc بر سطح سلول‌ها یا با کمپلمان وارد واکنش شود. بنابراین، از فرآورده‌های Fab در کارهای تحقیقاتی و درمانی زمانی که اتصال به آنتی‌ژن مورد توجه است بدون اینکه نیازی به فعال‌شدن اعمال اجرائی باشد، استفاده می‌کنند. (قطعهٔ Fab′ ناحیهٔ لولای زنجیرهٔ سنگین را نیز حفظ می‌کند.)

$F(ab')_2$. قسمتی از یک مولکول ایمونوگلبولین (در ابتدا توسط پروتئولیز IgG تولید می‌شود) که شامل دو زنجیرهٔ سبک کامل و تنها دومن متغیر، اولین دومن ثابت و ناحیهٔ لولای دو زنجیرهٔ سنگین می‌باشد. قطعات $F(ab')_2$ ناحیهٔ اتصال به آنتی‌ژن دوظرفیتی مولکول IgG دست‌نخورده را به طور کامل حفظ می‌کنند ولی نمی‌توانند به پذیرنده‌های کمپلمان یا IgG Fc متصل شوند. در کارهای تحقیقاتی و درمانی زمانی که تنها اتصال به آنتی‌ژن مورد توجه است بدون این که نیازی به اعمال اجرائی آنتی‌بادی باشد، از قطعات $F(ab')_2$ استفاده می‌کنند.

Fas (CD95). عضوی از خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF که بر سطح سلول‌های T و بسیاری از سلول‌های دیگر بروز می‌کند و باعث آغاز آبشار انتقال سیگنالی می‌شود که به مرگ آپوپتوتیک سلول می‌انجامد. مسیر مرگ زمانی آغاز می‌شود که Fas به لیگاند Fas بر سطح سلول‌های T فعال‌شده اتصال یابد. کشته‌شدن سلول‌های T با میانجیگری Fas را مرگ سلولی القاءشده بر اثر فعال‌شدن می‌نامند که نقش مهمی در حفظ تحمل به خود دارد. موتاسیون در ژن ***Fas*** بیماری خودایمن سیستمیک را به وجود می‌آورد (death receptor را نیز ببینید).

Fas ligand (CD95 ligand). پروتئین غشائی که از اعضای خانوادهٔ پروتئینهای TNF می‌باشد و بر سطح سلول‌های T فعال‌شده بروز می‌کند. لیگاند Fas به پذیرندهٔ مرگ Fas متصل شده و یک مسیر انتقال سیگنال را فعال می‌کند که به مرگ آپوپتوتیک سلول بارزکنندهٔ Fas می‌انجامد. موتاسیون در ژن لیگاند Fas در موش‌ها، بیماری خودایمن سیستمیک را به وجود می‌آورد.

Fc (fragment, crystalline). ناحیه‌ای از یک مولکول آنتی‌بادی که می‌تواند از طریق پروتئولیز IgG به دست آید که تنها حاوی نواحی انتهای کربوکسی دو زنجیرهٔ سنگین است که از طریق پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر چسبیده‌اند. ناحیهٔ Fc مولکول Ig با اتصال به پذیرنده‌های سطحی سلول یا پروتئین C1q کمپلمان اعمال اجرائی را میانجی‌گری می‌کند. (علت نامگذاری قطعات Fc آن است که تمایل به کریستالیزه‌شدن از حالت محلول را دارند.)

Fc receptor. پذیرندهٔ سطحی سلول که برای ناحیهٔ ثابت در انتهای کربوکسی مولکول Ig ویژگی دارد. پذیرنده‌های Fc معمولاً کمپلکس‌های پروتئینی چند زنجیره‌ای هستند که شامل اجزای انتقال‌دهندهٔ سیگنال و نیز اتصال یابنده به Ig می‌باشند. پذیرنده‌های Fc مختلفی وجود دارند که دارای ویژگی برای ایزوتایپ‌های متفاوت IgG، IgE و IgA هستند. پذیرنده‌های Fc بسیاری از اعمال اجرائی وابسته به سلول آنتی‌بادی‌ها نظیر فاگوسیتوز آنتی‌بادی‌های چسبیده به آنتی‌ژن‌ها، فعال‌شدن ماست‌سل‌ها توسط آنتی‌ژن، و هدایت سلول‌های NK به طرف سلول‌های هدف و فعال‌نمودن آنها را میانجیگری می‌کنند.

FcεRI. پذیرندهٔ دارای میل پیوندی بالا برای ناحیهٔ ثابت انتهای کربوکسی مولکول‌های IgE که بر سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها بروز می‌کند. مولکول‌های FcεRI بر سطح ماست‌سل‌ها معمولاً توسط IgE اشغال می‌شوند و اتصال متقاطع این کمپلکس‌های IgE-FcεRI توسط آنتی‌ژن باعث فعال‌شدن ماست‌سل‌ها و آغاز واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس می‌گردد.

Fcγ receptor (FcγR). پذیرندهٔ سطحی سلول که برای ناحیهٔ ثابت انتهای کربوکسی مولکول‌های IgG ویژگی دارد. پذیرنده‌های Fcγ مختلفی وجود دارند که عبارتند از: FcγRI با میل پیوندی بالا که فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را میانجیگری می‌کند، FcγRIIB با میل پیوندی پائین که سیگنال‌های مهاری در سلول‌های B ارسال می‌کند و FcγRIIIA با میل پیوندی پائین که باعث هدف‌دارشدن و فعال‌شدن سلول‌های NK می‌شود.

Ficolins. پروتئین‌های پلاسمایی هگزامری سیستم ایمنی ذاتی که دارای دومین‌های شبه‌کلاژن و شبه‌فیبرینوژن شناسایی کننده کربوهیدرات هستند که به اجزاء جدار سلول باکتری‌های گرم مثبت متصل شده و آنها را اپسونیزه کرده و کمپلمان را فعال می‌کنند.

First-set rejection. رد آلوگرافت در فردی که قبلاً پیوندی دریافت نکرده یا به نحوی با آلوآنتی‌ژن‌های بافتی همان دهنده برخورد نداشته است. رد مرحلهٔ اول معمولاً ۷ تا ۱۰ روز طول می‌کشد.

FK-506. داروی سرکوبگر ایمنی (که تاکرولیموس نیز خوانده می‌شود) که همانند سایکلوسپورین با مهار نسخه‌برداری ژنی سایتوکاین‌ها در سلول‌های T، جلوی رد آلوگرافت را می‌گیرد. FK-506 به پروتئین سیتوزولی به نام پروتئین اتصالی FK-506 متصل می‌شود و کمپلکس حاصله با اتصال به کالسی‌نورین جلوی فعال‌شدن فاکتور نسخه‌برداری NFAT و جابجائی آن به هسته را می‌گیرد.

Flow cytometry. روشی برای تجزیه و تحلیل فنوتایپ جمعیت‌های سلولی که به دستگاه پیشرفته‌ای (فلوسیتومتر) نیاز دارد که می‌تواند فلورسانس هر یک از سلول‌های موجود در سوسپانسیون را تشخیص دهد و در نتیجه تعداد سلول‌های بروزدهندهٔ مولکولی را که پروب فلورسانس به آن اتصال یافته است، و نیز میزان نسبی مولکول بارز شده را تعیین نماید. سوسپانسیون‌های سلولی با آنتی‌بادی‌ها یا سایر پروب‌های نشان‌دار با فلورسانس انکوبه می‌شوند و مقدار پروب اتصال‌یافته به هر یک از سلول‌های جمعیت با عبوردادن سلول‌ها از بین یک فلوریمتر با منبع نور لیزر اندازه‌گیری می‌گردد.

Fluorescence-activated cell sorter (FACS). تغییریافته فلوسیتومتر که با استفاده از آن سلول‌های موجود در یک جمعیت مخلوط بر اساس نوع و میزان اتصال پروب فلورسانس به آنها خالص می‌گردند. در ابتدا سلول‌ها با پروبی نظیر آنتی‌بادی اختصاصی یکی از آنتی‌ژن‌های سطحی جمعیت سلولی که نشان‌دار با فلورسانس است، رنگ‌آمیزی می‌شوند. سپس سلول‌ها از بین یک فلوریمتر با منبع نور لیزر عبور داده شده و در میدان‌های الکترومغناطیسی منحرف می‌شوند که شدت و جهت آنها بسته به شدت سیگنال فلورسانس اندازه‌گیری شده، فرق خواهد کرد.

Follicle. به **Lymphoid follicle** نگاه کنید.

Follicular dendritic cells (FDCs). سلول‌های موجود در فولیکول‌های لنفاوی اعضای لنفوئیدی ثانویه که پذیرنده‌های کمپلمان، پذیرنده‌های Fc و لیگاند CD40 را بروز می‌دهند و دارای زوائد سیتوپلاسمی طویلی هستند که شبکهٔ پیوسته‌ای را در فولیکول به وجود می‌آورند. سلول‌های دندریتی فولیکولی آنتی‌ژن‌ها را بر سطح خود بروز می‌دهند تا مورد شناسائی سلول‌های B قرار گیرند و در فعال‌سازی و گزینش سلول‌های B بروزدهندهٔ Ig غشائی دارای میل پیوندی بالا در جریان فرآیند بلوغ میل پیوندی نقش مهمی ایفاء می‌کنند. این سلول‌ها غیرخونساز هستند (منشأ آنها از مغز استخوان نمی‌باشد).

Follicular helper T cell (Tfh). سلول‌های T یاریگر فولیکولار را مشاهده کنید.

N-formylmethionine. اسید آمینه‌ای که پروتئینهای باکتریایی و نه پروتئینهای پستانداران (بجز پروتئینهایی که در میتوکندریها ساخته می‌شوند) را آغاز می‌کند و به عنوان سیگنالی از وجود آلودگی برای سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کند. پذیرنده‌های اختصاصی بر پپتیدهای حاوی N ـ فورمیل متیونین بر سطح نوتروفیلها وجود دارند که سبب فعال‌شدن آنها می‌شوند.

$FoxP_3$. یک خانواده forkhead فاکتور نسخه‌برداری که توسط سلول‌های T تنظیم کننده $CD4^+$ بارز می‌شود و برای بلوغ آنها لازم است. موتاسیون‌ها در FoxP3 در موش‌ها و انسان‌ها منجر به فقدان سلول‌های T تنظیم کننده $CD25^+$ و بیماری خودایمن چندارگانی می‌شود.

γδ T cell receptor (γδ TCR). نوعی TCR که با αβTCR فراوانتر تفاوت دارد و بر سطح زیرده‌ای از سلول‌های T که به طور عمده در بافت‌های محافظ اپی‌تلیال یافت می‌شوند، بروز می‌کند. اگرچه از نظر ساختمانی شباهت زیادی به αβTCR دارد ولی اشکالی از آنتی‌ژن‌ها که توسط γδTCRها شناسائی می‌شوند، به خوبی شناخته شده‌اند؛ این سلول‌ها پپتیدهای اتصال یافته به مولکول‌های MHC پلی‌مورفیک را شناسایی نمی‌کنند.

G Protein-coupled receptor family. خانواده متنوعی از پذیرنده‌های هورمون‌ها، مدیاتورهای التهابی لیپیدها و کموکاین‌ها که از پروتئین‌های G تریمر مرتبط برای سیگنالینگ داخل سلولی استفاده می‌کنند.

G proteins. پروتئین‌هائی که به نوکلئوتیدهای گوانیل متصل می‌شوند و با تسریع جابجائی گوانوزین دی‌فسفات (GDP) اتصال یافته توسط گوانوزین تری‌فسفات (GTP) به عنوان مولکول‌های مبادله کننده عمل می‌کنند. پروتئین‌های G با GTP اتصال یافته باعث فعال‌شدن تعداد زیادی از آنزیم‌های سلولی در آبشارهای انتقال سیگنال مختلف می‌شوند. پروتئین‌های اتصالی ـ GTP ترایمری، با نواحی سیتوپلاسمی تعداد زیادی از پذیرنده‌های سطحی سلول نظیر پذیرنده‌های کموکاینی در ارتباط می‌باشند. سایر پروتئین‌های G محلول کوچک مانند Ras و Rac توسط پروتئین‌های آداپتور به طرف مسیرهای انتقال سیگنال فراخوانده می‌شوند.

GATA-3. یک فاکتور نسخه‌برداری که تمایز سلول‌های TH2 از سلول‌های T بکر را موجب می‌شود.

Generative lymphoid organ. اندام‌هائی که جایگاه تکامل پیش‌سازهای نابالغ به لنفوسیت‌ها هستند. مغز استخوان و تیموس اندام‌های لنفاوی زایای اصلی می‌باشند که سلول‌های B و T به ترتیب در آنها تکامل پیدا می‌کنند.

Germinal centers. ساختارهای تخصص یافته‌ای در اندام‌های لنفی که در طول تکامل پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به سلول T ایجاد شده و در آنجا تکثیر گسترده سلول B، تغییر ایزوتیپ، موتاسیون سوماتیک، بلوغ میل ترکیبی، ایجاد سلول B خاطره و پلاسماسل‌های با عمر طولانی رخ می‌دهد. مراکز زایگر به صورت مناطق با رنگ‌پذیری کم در فولیکول‌های لنفاوی طحال، گره لنفی و بافت‌های لنفی مخاطی دیده می‌شوند.

Germline organization. ترتیب ارثی قطعات ژنی نواحی متغیر، تنوع، الحاقی و ثابت لوکوس‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی در سلول‌های لنفاوی یا لنفوسیت‌های نابالغ. در لنفوسیت‌های B یا T در حال تکامل، سازمان‌یابی ژرم‌لاین بر اثر نوترکیبی سوماتیک تغییر می‌کند تا باعث به وجودآمدن ژن‌های Ig یا TCR عملکردی گردد.

Glomerulonephritis. التهاب گلومرول‌های کلیوی که اغلب با مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیکی نظیر رسوب کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در گردش در غشای پایهٔ گلومرولی یا اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های سطحی گلومرول آغاز می‌شود. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند کمپلمان و فاگوسیت‌ها را فعال کنند و باعث ایجاد پاسخ التهابی و در نتیجه نارسائی کلیوی شوند.

Graft. بافت یا عضوی که از یک ناحیه برداشته شده و در ناحیهٔ دیگر یعنی معمولاً در بدن فرد متفاوتی قرار داده می‌شود.

Graft arteriosclerosis. انسداد شریان‌های پیوندی که بر اثر تکثیر سلول‌های عضلهٔ صاف انتیما صورت می‌گیرد. این فرآیند در عرض ۶ ماه تا یک سال پس از پیوند ظاهر می‌شود و مسئول رد مزمن پیوندهای عضوی رگ‌دار می‌باشد. به نظر می‌رسد که این مکانیسم حاصل پاسخ ایمنی مزمن در برابر آلوآنتی‌ژن‌های دیوارهٔ رگ است. آرتریواسکلروز پیوندی را آرتریواسکلروز تسریع یافته نیز می‌نامند.

Graft rejection. پاسخ ایمنی اختصاصی در برابر اندام یا بافت پیوندی که منجر به التهاب، آسیب و احتمالاً از دست‌دادن پیوند می‌شود.

Graft-versus-host disease. بیماری که در گیرندگان پیوند مغز استخوان دیده می‌شود و ناشی از واکنش سلول‌های T بالغ موجود در مغز استخوان پیوندی در برابر آلوآنتی‌ژن‌های سطحی سلول‌های میزبان می‌باشد. بیماری اغلب پوست، کبد و روده‌ها را گرفتار می‌کند.

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). سایتوکاینی که به وسیلهٔ سلول‌های T فعال‌شده، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال در محل‌های عفونت تولید می‌شود و با تأثیر بر روی مغز استخوان باعث افزایش تولید و تحرک نوتروفیل‌ها می‌گردد تا جایگزین سلول‌های مصرف شده در واکنش‌های التهابی شوند.

Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF). سایتوکاینی که به وسیلهٔ سلول‌های T فعال‌شده، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌های استرومائی تولید می‌شود و با تأثیر بر روی مغز استخوان باعث افزایش تولید نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌گردد. GM-CSF یک فاکتور فعال‌کنندهٔ ماکروفاژها نیز می‌باشد و بلوغ سلول‌های دندریتی را تحریک می‌کند.

Granuloma. نودولی از بافت لنفاوی که شامل مجموعه‌ای از ماکروفاژهای فعال‌شده و لنفوسیت‌های T می‌باشد و معمولاً با فیبروز همراه است. التهاب گرانولومائی نوعی واکنش ازدیاد حساسیت دیررس مزمن است که اغلب در پاسخ به میکروب‌های مقاوم نظیر *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* و برخی از قارچ‌ها و نیز در پاسخ به آنتی‌ژن‌های ذره‌ای که به آسانی فاگوسیته نمی‌شوند، به وجود می‌آید.

Granzyme B. آنزیم سرین پروتئازی که در گرانول‌های CTLها و سلول‌های NK وجود دارد و بر اثر اگزوسیتوز رها می‌گردد، از طریق «سوراخ‌های» پرفورینی در غشا سلول‌های هدف وارد آنها می‌شود، باعث تجزیهٔ پروتئولیتیک و فعال‌شدن caspaseها می‌گردد که به نوبهٔ خود سبب تجزیهٔ سوبستراهای متعدد و القاء آپوپتوزیس در سلول هدف می‌شوند.

Gut associated lymphoid tissue (GALT). مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها و APCها در داخل مخاط دستگاه معدی ـ روده‌ای است جایی که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو علیه فلور میکروبی روده و آنتی‌ژن‌های بلع شده آغاز شده است (همچنین بافت‌های لنفی مرتبط با مخاط را ببینید).

H-2 molecule. مولکول MHC در موش. MHC موش در ابتدا لوکوس H-2 نامیده می‌شد.

Haplotype. مجموعهٔ آلل‌های MHC که از یکی از والدین به ارث می‌رسد و در نتیجه بر روی یک کروموزوم قرار دارند.

Hapten. مادهٔ شیمیایی کوچکی که می‌تواند به یک آنتی‌بادی متصل شود ولی باید به ماکرومولکولی (حامل) چسبیده باشد تا بتواند پاسخ‌های ایمنی آداپتیو اختصاصی در برابر آن مادهٔ شیمیایی را تحریک نماید. برای نمونه، ایمونیزاسیون با دی‌نیتروفنل (DNP) به تنهائی پاسخ آنتی‌بادی بر علیه DNP را تحریک نخواهد کرد ولی ایمونیزاسیون با پروتئینی که از طریق پیوند کووالان به هاپتن DNP اتصال یافته است، این توانائی را خواهد داشت.

Heavy-chain isotype (class) switching. فرآیندی که از طریق آن لنفوسیت B، کلاس یا ایزوتایپ آنتی‌بادی‌هائی را که تولید می‌کند، تغییر می‌دهد یعنی از IgM به IgG، IgE یا IgA بدون اینکه ویژگی آنتی‌ژنی آنتی‌بادی تغییر کند. کلاس سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین به وسیلهٔ سایتوکاین‌ها و لیگاند CD40 که به وسیله سلول‌های T یاریگر بارز می‌شوند، القاء می‌شود و از طریق نوترکیبی قطعات VDJ سلول B با قطعات ژنی پائین‌دست زنجیرهٔ سنگین انجام می‌پذیرد.

Helminth. یک کرم انگلی. عفونت‌های کرمی اغلب پاسخ‌های ایمنی تنظیم‌شده توسط سلول‌های T_H2 را برمی‌انگیزند که با ارتشاح التهابی غنی از ائوزینوفیل و تولید IgE مشخص می‌شوند.

Helper T cells. زیرردهٔ عملکردی لنفوسیت‌های T که اعمال اجرائی اصلی آنها، فعال‌نمودن ماکروفاژها و پیشبرد التهاب در پاسخ‌های ایمنی سلولی و تقویت تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B در پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌باشد. این اعمال اجرائی توسط سایتوکاین‌های ترشحی و نیز اتصال لیگاند CD40 سلول T به CD40 سطحی ماکروفاژ یا سلول B میانجیگری می‌شوند. اکثر سلول‌های T یاریگر مولکول CD4 را بروز می‌دهند.

Hematopoiesis. تکامل سلول‌های خونی بالغ یعنی گلبول‌های قرمز، لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها از سلول‌های بنیادی چندتوانه در مغز استخوان و کبد جنین. خونسازی

توسط فاکتورهای رشد سایتوکاینی مختلف تنظیم می‌گردد که به وسیلهٔ سلول‌های استرومائی مغز استخوان، سلول‌های T و بقیهٔ سلول‌ها تولید می‌شوند.

Hematopoietic stem cell. سلول تمایزنیافته‌ای در مغز استخوان که به طور متوالی تقسیم می‌شود تا سلولهای بنیادی بیشتر و سلولهای رده‌های مختلف را به‌وجود آورد. یک سلول بنیادی خونساز مغز استخوان می‌تواند سلولهای ردهٔ لنفاوی، میلوئیدی و اریتروسیتی را تولید کند.

Hematopoietic Stem cell transplantation. انتقال سلول‌های بنیادی خونساز که از خون یا مغز استخوان گرفته شده‌اند؛ این امر از نظر بالینی برای درمان اختلالات هماتوپوئیتیک و یا لنفوپوئیتیک و نیز بیماری‌های بدخیم انجام گرفته و در آزمایشات ایمونولوژیک مختلف در حیوانات هم مورد استفاده قرار می‌گیرد.

High endothelial venules (HEVs). وریدچه‌های تخصص‌یافته‌ای که جایگاه‌های خروج لنفوسیت‌ها از رگ‌های خونی به درون استرومای بافت‌های لنفاوی ثانویه هستند. HEVها به وسیلهٔ سلول‌های اندوتلیال درشتی پوشیده شده‌اند که به درون مجرای رگ امتداد یافته و مولکول‌های چسبان خاصی را بروز می‌دهند که در اتصال به سلول‌های بکر و سلول‌های خاطره‌ای B و T شرکت می‌کنند.

Hinge region. ناحیه‌ای از زنجیره‌های سنگین Ig بین دو دومن ثابت اول که کنفورماسیون‌های متعددی به خود می‌گیرند و باعث می‌شوند تا جهت‌گیری دو ناحیهٔ اتصال به آنتی‌ژن از انعطاف‌پذیری برخوردار باشد. به دلیل وجود ناحیهٔ لولا، هر مولکول آنتی‌بادی می‌تواند به طور هم زمان به دو اپی‌توپی متصل شود که در فاصلهٔ مناسبی از همدیگر قرار دارند.

Histamine. آمین بیوژنی که در گرانول‌های ماست‌سل‌ها ذخیره می‌شود و یکی از میانجی‌های مهم ازدیاد حساسیت زودرس می‌باشد. هیستامین به پذیرنده‌های اختصاصی در بافت‌های مختلف متصل می‌شود و باعث افزایش نفوذپذیری رگ‌ها و انقباض عضلات صاف برونش‌ها و روده می‌گردد.

HLA. به **Human leukocyte antigens** نگاه کنید.

HLA-DM. مولکول مبادله کنندهٔ پپتید که در مسیر MHC کلاس II عرضهٔ آنتی‌ژن نقش اساسی ایفاء می‌کند. HLA-DM در ساختمان اندوزومی MIIC خاصی یافت می‌شود و جداشدن پپتید CLIP مشتق از زنجیرهٔ ثابت و اتصال سایر پپتیدها به مولکول‌های MHC کلاس II را تسهیل می‌کند. HLA-DM توسط یکی از ژن‌های MHC کد می‌شود و از نظر ساختمانی به مولکول‌های MHC کلاس II شباهت دارد ولی پلی‌مورفیک نمی‌باشد.

Homeostasis. در سیستم ایمنی آداپتیو، به حفظ تعداد ثابت و گنجینهٔ متغیری از لنفوسیت‌ها علیرغم تولید لنفوسیت‌های جدید و گسترش شدید کلون‌های لنفوسیتی اطلاق می‌شود که در جریان پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های ایمنی زا اتفاق می‌افتد. هومئوستاز از طریق مسیرهای تنظیم‌شدهٔ متعددی از مرگ و غیرفعال‌شدن لنفوسیت‌ها صورت می‌پذیرد.

Homing receptor. مولکول‌های چسبانی که بر سطح لنفوسیت‌ها بروز می‌کنند و مسئول مسیرهای مختلف باز گردش لنفوسیت‌ها و لانه‌گزینی آنها در بافت‌ها می‌باشند. پذیرنده‌های لانه‌گزینی به لیگاند (آدرسین)های موجود بر سطح سلول‌های اندوتلیال در بسترهای عروقی خاص متصل می‌شوند.

Human immunodeficiency virus (HIV). عامل اتیولوژیک ایدز می‌باشد. HIV رتروویروسی است که انواع مختلفی از سلول‌ها شامل سلول‌های T یاریگر بروزدهندهٔ CD4، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی را آلوده می‌کند و باعث تخریب پیشروندهٔ مزمن سیستم ایمنی می‌شود.

Human leukocyte antigens (HLA). مولکول‌های MHC که بر سطح سلول‌های انسانی بروز می‌کنند. مولکول‌های MHC انسانی در ابتدا به عنوان آلوآنتی‌ژن‌هائی بر سطح گلبول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها) شناخته شدند که به آنتی‌بادی‌های سرمی حاصل از افرادی که قبلاً در معرض سلول‌های سایر افراد قرار گرفته‌اند (نظیر مادران یا دریافت‌کنندگان خون)، متصل می‌شدند. (**major histocompatibility**

complex [MHC] را نیز ببینید).

Humanized antibody. آنتی‌بادی منوکلونال کدشده توسط یک ژن هیبرید نوترکیب که از نواحی اتصال‌یابنده به آنتی‌ژن یک آنتی‌بادی مونوکلونال موشی و ناحیهٔ ثابت آنتی‌بادی انسانی تشکیل شده است. آنتی‌بادی‌های انسانی شده کمتر از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی پاسخ ضد آنتی‌بادی را در انسان تحریک می‌کنند؛ و از نظر بالینی در درمان تومورها و رد پیوند به کار می‌روند.

Humoral immunity. نوعی پاسخ ایمنی آداپتیو که توسط آنتی‌بادی‌های تولیدشده به وسیلهٔ لنفوسیت‌های B ایجاد می‌شود. ایمنی هومورال مکانیسم دفاعی اصلی بر علیه میکروب‌های خارج سلولی و سموم آنها می‌باشد.

Hybridoma. رده سلولی که بر اثر ادغام سلولی یا هیبریدیزاسیون سلول سوماتیک بین یک لنفوسیت طبیعی و یک ردهٔ توموری لنفوسیتی فناناپذیر حاصل می‌شود. هیبریدوماهای سلول B که بر اثر امتزاج سلول‌های B طبیعی دارای یک ویژگی آنتی‌ژنی مشخص با ردهٔ سلول میلومائی به دست می‌آیند، برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مورد استفاده قرار می‌گیرند. هیبریدوماهای سلول T که بر اثر ادغام سلول T طبیعی دارای ویژگی مشخص با یک ردهٔ توموری سلول T حاصل می‌شوند، کاربرد وسیعی در تحقیقات دارند.

Hyperacute rejection. نوعی رد آلوگرافت یا زنوگرافت که در عرض چند دقیقه تا چند ساعت پس از پیوند آغاز می‌شود و با انسداد ترومبوتیک رگ‌های پیوند مشخص می‌گردد. رد فوق حاد توسط آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شدهٔ موجود در گردش خون میزبان ایجاد می‌شود که به آنتی‌ژن‌های اندوتلیال‌دهنده نظیر آنتی‌ژن‌های گروه خونی یا مولکول‌های MHC اتصال یافته و سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند.

Hypersensitivity diseases. بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ پاسخ‌های ایمنی را گویند. بیماری‌های ازدیاد حساسیت عبارتند از: بیماری‌های خودایمنی که در آنها پاسخ‌های ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی به وجود می‌آیند و نیز بیماری‌هائی که ناشی از پاسخ‌های کنترل‌نشده یا تشدید یافته بر علیه آنتی‌ژن‌های بیگانه مانند میکروب‌ها و آلرژن‌ها هستند. آسیب بافتی در بیماری‌های ازدیاد حساسیت از همان مکانیسم‌های اجرائی ناشی می‌شود که سیستم ایمنی از آنها جهت محافظت بر علیه میکروب‌ها استفاده می‌کند.

Hypervariable region. قطعات کوتاهی به طول تقریبی ۱۰ اسید آمینه در نواحی متغیر پروتئین‌های آنتی‌بادی یا TCR که ساختمان‌های حلقوی جهت تماس با آنتی‌ژن تشکیل می‌دهند. سه حلقهٔ بسیار متغیر که CDR نیز نامیده می‌شوند، در هر زنجیرهٔ سنگین و زنجیرهٔ سبک آنتی‌بادی و هم‌چنین هر یک از زنجیره‌های TCR وجود دارند. بیشترین تفاوت بین آنتی‌بادی‌ها یا TCRهای مختلف در این حلقه‌ها واقع شده‌اند (همچنین آنها را **complementary determining region [CDR]** می‌نامند).

Idiotype. خصوصیت گروهی از آنتی‌بادی یا TCRها که با داشتن یک ایدیوتوپ خاص مشترک مشخص می‌گردد یعنی آنتی‌بادی‌هائی که ایدیوتوپ خاصی را به صورت مشترک دارند، متعلق به یک ایدیوتایپ هستند. همچنین ایدیوتایپ برای توصیف مجموعه‌ای از ایدیوتوپ‌های موجود در یک مولکول Ig به کار می‌رود و اغلب به صورت هم معنی با ***ایدیوتوپ*** در نظر گرفته می‌شود.

Igα and Igβ. پروتئین‌هائی که برای بروز سطحی و اعمال انتقال سیگنال Ig غشائی بر سطح سلول‌های B مورد نیاز هستند. جفت‌های Igα و Igβ از طریق پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر و از طریق پیوندهای غیر کووالان به دم سیتوپلاسمی Ig غشائی متصل می‌شوند و کمپلکس BCR را به وجود می‌آورند. دومن‌های سیتوپلاسمی Igα و Igβ دارای ITAMها هستند که در وقایع اولیهٔ انتقال سیگنال در جریان فعال‌شدن سلول‌های B توسط آنتی‌ژن دخالت دارند.

IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). مهارکنندهٔ طبیعی IL-1 که توسط فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای تولید می‌شود و از نظر ساختمانی به IL-1 شباهت دارد و به همان پذیرنده‌ها نیز متصل می‌شود ولی از نظر بیولوژیکی غیر فعال است. از IL-1RA به عنوان دارویی برای درمان سندرم‌های خودالتهابی که به علت عدم

تنظیم تولید IL-1 ایجاد می‌شوند، استفاده می‌شود.

Immature B lymphocyte. سلول B، IgM^+ IgD^- غشائی که به تازگی از پیش‌سازهای مغز استخوان مشتق شده است، در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها تکثیر یا تمایز پیدا نمی‌کند ولی ممکن است دستخوش مرگ آپوپتوتیک یا بی‌پاسخی عملکردی شود. این خصوصیت نقش مهمی در گزینش منفی آن دسته از سلول‌های B دارد که برای آنتی‌ژن‌های خودی در مغز استخوان ویژگی دارند.

Immediate hypersensitivity. نوعی واکنش ایمنی که مسئول ایجاد بیماری‌های آلرژیک است که با واسطه فعال‌شدن ماست‌سل‌های بافتی پوشیده شده با IgE توسط آنتی‌ژن ایجاد می‌گردد. ماست‌سل‌ها میانجی‌هائی آزاد می‌کنند که باعث افزایش نفوذپذیری رگ‌ها، اتساع عروقی، انقباض عضلات صاف برونشی و احشائی و التهاب موضعی می‌گردند.

Immune complex. کمپلکس چند مولکولی متشکل از مولکول‌های آنتی‌بادی به همراه آنتی‌ژن اتصال یافته. چون هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دو ناحیهٔ اتصال به آنتی‌ژن دارد و بسیاری از آنتی‌ژن‌ها چندظرفیتی هستند، در نتیجه اندازهٔ کمپلکس‌های ایمنی می‌تواند بسیار متغیر باشد. کمپلکس‌های ایمنی مکانیسم‌های اجرائی ایمنی هومورال نظیر مسیر کلاسیک کمپلمان و فعال‌شدن فاگوسیت‌ها با واسطهٔ پذیرندهٔ Fc را فعال می‌نمایند. رسوب کمپلکس‌های ایمنی در گردش در دیوارهٔ رگ‌های خونی یا گلومرول‌های کلیوی می‌تواند منجر به التهاب و بیماری گردد.

Immune complex disease. بیماری التهابی که به علت رسوب کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در دیوارهٔ رگ‌های خونی به وجود می‌آید و منجر به فعال‌شدن موضعی کمپلمان و فراخوانی فاگوسیت‌ها می‌شود. علت تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌تواند تولید بیش از حد آنتی‌بادی‌ها در برابر آنتی‌ژن‌های میکروبی یا تولید اتوآنتی‌بادی در زمینهٔ یک بیماری خودایمن نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک باشد. رسوب کمپلکس‌های ایمنی در غشاهای پایهٔ مویرگ‌های خاصی از گلومرول‌های کلیوی می‌تواند سبب گلومرولونفریت و اختلال عملکرد کلیه شود. رسوب سیستمیک کمپلکس‌های ایمنی در دیوارهٔ شریان‌ها باعث ترومبوز و آسیب ایسکمیک در اندام‌های مختلف می‌گردد.

Immune deviation. تبدیل پاسخ سلول‌های T که با تولید دسته‌ای از سایتوکاین‌ها همراه می‌باشد نظیر سایتوکاین‌های T_H1 که عملکردهای التهابی ماکروفاژها را تحریک می‌کنند، به پاسخی که با تولید سایر سایتوکاین‌ها همراه می‌باشد نظیر سایتوکاین‌های T_H2 که پاسخ‌های ضد التهابی ماکروفاژها را فعال می‌کند، انحراف ایمنی نامیده می‌شود.

Immune inflammation. التهابی که ناشی از پاسخ ایمنی آداپتیو در برابر یک آنتی‌ژن می‌باشد. ارتشاح سلولی در محل التهاب می‌تواند شامل سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی نظیر نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها باشد که در نتیجهٔ عملکرد سایتوکاین‌های سلول T به موضع فراخوانده شده‌اند.

Immune response. پاسخ جامع و هماهنگ یک فرد در برابر ورود مواد بیگانه که به وسیلهٔ سلول‌ها و مولکول‌های سیستم ایمنی ایجاد می‌شود.

Immune response (Ir) genes. این ژن‌ها ابتدا در نژادهای خالص جوندگان به عنوان ژن‌هائی معرفی شدند که به صورت مندلی غالب به ارث می‌رسیدند و توانائی حیوانات در تولید آنتی‌بادی بر علیه پلی‌پپتیدهای صناعی ساده را کنترل می‌کردند. اکنون می‌دانیم که ژن‌های Ir، ژن‌های پلی‌مورفیک MHC کلاس II هستند که مولکول‌های اتصال‌یابنده به پپتیدی را کد می‌کنند که برای فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و در نتیجه پاسخ‌های وابسته به سلول T یاریگر در سلول‌های B (آنتی‌بادی‌سازی) در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی مورد نیاز هستند.

Immune surveillance. عقیده‌ای است مبنی بر این که وظیفهٔ فیزیولوژیک سیستم ایمنی شناسائی و انهدام کلون‌های سلول‌های تغییر شکل یافته پیش از رشد آنها به صورت تومور و نیز نابودسازی تومورهای تشکیل شده می‌باشد. اصطلاح ***مراقبت ایمنی*** را گاهی به صورت کلی‌تر برای توصیف عملکرد لنفوسیت‌های T در شناسائی و انهدام هر سلولی به کار می‌برند که ممکن

است الزاماً سلول توموری نباشد ولی آنتی‌ژن‌های بیگانه (نظیر میکروبی) را بروز دهد.

Immune system. مولکول‌ها، سلول‌ها، بافتها و اندام‌هائی که هماهنگ با همدیگر عمل می‌کنند تا باعث برقراری ایمنی یا محافظت بر علیه ارگانیسم‌های بیگانه شوند.

Immunity. حفاظت در برابر بیماری و معمولاً بیماری عفونی را گویند که به وسیلهٔ مجموعه‌ای از مولکول‌ها، سلول‌ها و بافت‌هائی که در مجموع سیستم ایمنی نامیده می‌شوند، برقرار می‌گردد. به بیان وسیع‌تر، ایمنی به توانائی پاسخ‌دهی در برابر مواد بیگانه شامل میکروب‌ها یا مولکول‌ها اطلاق می‌شود.

Immunoblot. تکنیک تجزیه‌ای که در آن آنتی‌بادی‌ها برای تشخیص وجود یک آنتی‌ژن اتصال‌یافته (یعنی بلات شده) به یک ماتریکس جامد نظیر کاغذ صافی به کار می‌رود (وسترن‌بلات نیز نامیده می‌شود).

Immunodeficiency. **نقص ایمنی اکتسابی** و **مادرزادی** را ببینید.

Immunodominant epitope. توالی اسید آمینه‌ای خطی از یک آنتی‌ژن پروتئینی چند شاخصی که اکثر سلول‌های T پاسخ‌دهنده در یک فرد برای آن ویژگی دارند. اپی‌توپ‌های غالب ایمنی همان پپتیدهائی هستند که بر اثر تجزیهٔ پروتئولیتیک در درون APCها تولید شده و با تمایل شدید به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند و سلول‌های T را تحریک می‌نمایند.

Immunofluorescence. تکنیکی که در آن یک مولکول را توسط آنتی‌بادی نشان‌دار با یک پروب فلورسانس شناسائی می‌کنند. برای نمونه، در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس می‌توان سلول‌های بارزکنندهٔ یک آنتی‌ژن سطحی خاص را با آنتی‌بادی اختصاصی کونژوگه با فلورسانس رنگ‌آمیزی کرد و سپس با استفاده از میکروسکوپ فلورسانس مشاهده نمود.

Immunogen. آنتی‌ژنی که پاسخ ایمنی ایجاد می‌کند. تمام آنتی‌ژن‌ها، ایمونوژن نیستند. برای نمونه، ترکیبات با وزن مولکولی پائین پاسخ ایمنی را تحریک نمی‌کنند مگر اینکه به ماکرومولکول‌ها (حامل) متصل شوند.

Immunoglobulin (Ig). مترادف آنتی‌بادی می‌باشد (به **Antibody** نگاه کنید).

Immunoglobulin domain. موتیف ساختاری کروی سه‌بعدی که در بسیاری از پروتئین‌های سیستم ایمنی شامل Igها، TCRها و مولکول‌های MHC یافت می‌شوند. دومن‌های Ig تقریباً ۱۱۰ اسید آمینه طول دارند، دارای یک پیوند دی‌سولفیدی داخلی و دو لایهٔ صفحهٔ چین خوردهٔ β هستند که هر لایه از سه تا پنج رشته زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی موازی معکوس تشکیل شده است. دومن‌های Ig را بر اساس شباهت آنها به دومن‌های V یا C، Ig به صورت شبه ـ V یا شبه ـ C طبقه‌بندی می‌کنند.

Immunoglobulin heavy chain. یکی از دو نوع زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی یک مولکول آنتی‌بادی. واحد ساختمانی اساسی هر آنتی‌بادی عبارت از دو زنجیرهٔ سنگین یکسان با پیوندی دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ای و دو زنجیرهٔ سبک یکسان می‌باشد. هر زنجیرهٔ سنگین از یک دومن متغیر Ig (V) و سه یا چهار دومن ثابت Ig (C) تشکیل یافته است. ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی یعنی IgM، IgD، IgG، IgA، IgE بر اساس تفاوت‌های ساختمانی در نواحی ثابت زنجیرهٔ سنگین آنها از همدیگر تشخیص داده می‌شوند. نواحی ثابت زنجیرهٔ سنگین اعمال اجرائی نظیر فعال‌نمودن کمپلمان یا اتصال به فاگوسیت‌ها را نیز میانجیگری می‌کنند.

Immunoglobulin light chain. یکی از دو نوع زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی یک مولکول آنتی‌بادی. واحد ساختمانی اساسی هر آنتی‌بادی عبارت از دو زنجیرهٔ سبک یکسان است که هر یک از آنها از طریق پیوند دی‌سولفیدی به یکی از دو زنجیرهٔ سنگین یکسان متصل می‌شوند. هر زنجیرهٔ سبک از یک دومن متغیر Ig(V) و یک دومن ثابت Ig (C) تشکیل یافته است. دو ایزوتایپ زنجیرهٔ سبک به نام‌های κ و λ وجود دارند که اعمال یکسانی انجام می‌دهند. تقریباً ۶۰٪ آنتی‌بادی‌های انسانی دارای زنجیره‌های سبک κ و ۴۰٪ دارای زنجیره‌های سبک λ هستند.

Immunoglobulin superfamily. خانوادهٔ بزرگی از پروتئین‌ها که دارای یک موتیف ساختاری کروی به نام دومن Ig یا چین Ig هستند که در ابتدا در آنتی‌بادی‌ها شناخته شده است. بسیاری از پروتئین‌های مهم در

سیستم ایمنی مانند آنتی‌بادی‌ها، TCRها، مولکول‌های MHC، CD4 و CD8 از اعضای این ابرخانواده هستند.

Immunohistochemistry. تکنیکی که برای تشخیص وجود یک آنتی‌ژن در برش‌های بافتی هیستولوژیک به کار می‌رود و در آن از آنتی‌بادی اتصال‌یافته به آنزیم که برای آن آنتی‌ژن ویژگی دارد، استفاده به عمل می‌آید. آنزیم سوبسترای بی‌رنگ را به مادهٔ رنگی غیرمحلولی تبدیل می‌کند که در محل حضور آنتی‌بادی و در نتیجه آنتی‌ژن رسوب می‌نماید. محل رسوب مادهٔ رنگی و در نتیجه محل حضور آنتی‌ژن در برش بافتی با استفاده از میکروسکوپ نوری معمولی مورد بررسی قرار می‌گیرد. ایمونوهیستوشیمی تکنیک متداولی در آسیب‌شناسی تشخیصی و زمینه‌های مختلف تحقیقاتی می‌باشد.

Immunologic synapse. مجموعه‌ای از پروتئین‌های غشایی است که در ناحیه‌ای در مجاورت محل تلاقی سلول T و سلول عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن تجمع می‌یابند و شامل کمپلکس TCR، CD4 یا CD8، پذیرنده‌های کمک محرک و اینتگرین‌های روی سلول T می‌باشند که به کمپلکس کمپلکس پپتید- MHC، کمک محرک‌ها و لیگاندهای اینتگرین روی سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن متصل می‌گردند. سیناپس ایمونولوژیک برای پاسخ‌های عملکردی دوطرفه بین سلول T و APC و همچنین برای افزایش تحویل محصولات ترشحی سلول‌های T نظیر گرانول‌های CTL به سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن هدف آنها ضروری است.

Immunologic tolerance. به **tolerance** نگاه کنید.

Immunologically privileged site. ناحیه‌ای از بدن که در دسترس پاسخ‌های ایمنی نمی‌باشد یا اساساً این پاسخ‌ها را سرکوب می‌کند. حفرهٔ قدامی چشم، بیضه‌ها و مغز نمونه‌هائی از جایگاه‌های امن از نظر ایمونولوژیک هستند.

Immunoperoxidase technique. تکنیک ایمونوهیستوشیمیائی رایجی که در آن یک آنتی‌بادی اتصال‌یافته به horseradish peroxidase جهت تشخیص وجود یک آنتی‌ژن در برش بافتی به کار می‌رود. آنزیم پراکسیداز سوبسترای بی‌رنگ را به محصول قهوه‌ای رنگ نامحلولی تبدیل می‌کند که می‌توان آن را با میکروسکوپ نوری مشاهده کرد.

Immunoprecipitation. تکنیکی که برای جداسازی یک مولکول از محلول به کار می‌رود و برای این منظور مولکول را به آنتی‌بادی متصل می‌کنند و سپس کمپلکس آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی را از طریق رسوب‌دادن با آنتی ـ آنتی‌بادی دوم یا متصل‌کردن آنتی‌بادی اول به ذره یا دانهٔ نامحلول، به صورت غیرمحلول در می‌آورند.

Immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM). موتیف پروتئینی محافظت شده که شامل دو کپی از توالی تایروزین ـ X-X- لوسین می‌باشد (X هر اسید آمینه‌ای می‌تواند باشد) که در انتهای سیتوپلاسمی پروتئین‌های غشائی مختلف در سیستم ایمنی یافت می‌شوند و در انتقال سیگنال نقش دارند. ITAMها در پروتئین‌های ζ و CD3 کمپلکس TCR، پروتئین‌های Ig α و Ig β کمپلکس BCR و پذیرنده‌های Ig Fc متعددی یافت می‌شوند. زمانی که این پذیرنده‌ها به لیگاندهای خود اتصال می‌یابند، واحدهای تایروزین در ITAMها فسفریله شده و جایگاه‌های اتصالی برای سایر مولکول‌ها فراهم می‌کنند تا باعث تقویت مسیرهای انتقال سیگنال فعال‌کنندهٔ سلول شوند.

Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif (ITIM). موتیفی متشکل از شش اسید آمینه (ایزولوسین ـ X ـ تایروزین ـ X ـ X ـ لوسین) که در انتهاهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مهاری مختلف در سیستم ایمنی یافت می‌شوند نظیر FcγRIIB در سلول‌های B و پذیرنده‌های شبه ـ Ig سلول کشنده (KIR) در سلول‌های NK. زمانی که این پذیرنده‌ها به لیگاندهای خود متصل می‌شوند، ITIMها در واحدهای تایروزین خود فسفریله شده و جایگاه اتصالی برای پروتئین تایروزین فسفاتازها فراهم می‌کنند که به نوبهٔ خود باعث مهار سایر مسیرهای انتقال سیگنال می‌شوند.

Immunosuppression. مهار یک یا چندین جزء سیستم ایمنی آداپتیو یا ذاتی که به علت بیماری زمینه‌ای حاصل می‌شود یا توسط داروهای به کار رفته جهت پیشگیری یا درمان رد پیوند یا بیماری خودایمن القاء می‌گردد. داروی سرکوبگر ایمنی که کاربرد وسیعی دارد، سایکلوسپورین است که تولید سایتوکاین توسط سلول‌های T را مهار

می‌کند.

Immunotherapy. درمان یک بیماری با عوامل درمانی که باعث تقویت پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. به عنوان مثال، ایمونوتراپی سرطان از طریق تقویت پاسخ‌های ایمنی فعال در برابر آنتی‌ژن‌های توموری یا تجویز آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T ضد تومور به منظور ایجاد ایمنی پاسیو صورت می‌پذیرد.

Immunotoxins. عوامل واکنشگری که در درمان سرطان به کار می‌روند و از کونژوگه‌های کووالان یک سم سلولی قوی نظیر ریسین یا سم دیفتری با آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌هائی که بر سطح سلول‌های توموری بروز می‌کنند، تشکیل یافته‌اند. امید است که چنین واکنشگرهائی بتوانند سلول‌های توموری را به طور اختصاصی مورد هدف قرار داده و بکشند بدون اینکه آسیبی به سلول‌های طبیعی برسانند ولی هنوز ایمونوتوکسین‌های مطمئن و مؤثری یافت نشده‌اند.

Inbred mouse strain. نژادی از موش‌ها که بر اثر آمیزش متوالی فرزندان حاصل می‌شوند و با هموزایگوت‌بودن در هر لوکوس ژنتیکی مشخص می‌گردند. هر یک از موش‌های یک نژاد خالص از نظر ژنتیکی با سایر موش‌های همان نژاد یکسان می‌باشد (همژن).

Indirect antigen presentation (or indirect allorecognition). در ایمونولوژی پیوند، مسیری برای عرضهٔ مولکول‌های MHCدهنده (آلوژن) توسط APCهای گیرنده که از همان مکانیسم‌های عرضهٔ پروتئین‌های میکروبی استفاده می‌کند. پروتئین‌های MHC آلوژن توسط APCهای حرفه‌ای گیرنده پردازش شده و پپتیدهای حاصل در کنار مولکول‌های MHC گیرنده (خودی) به سلول‌های T میزبان عرضه می‌شوند. برخلاف عرضهٔ غیرمستقیم آنتی‌ژن، در عرضهٔ مستقیم آنتی‌ژن‌ها مولکول‌های MHC آلوژن پردازش نشده بر سطح سلول‌های پیوندی توسط سلول‌های T گیرنده مورد شناسائی قرار می‌گیرند.

Inflammasome. یک کمپلکس چند پروتئینی در سیتوزول فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، سلول‌های دندریتیک و سایر انواع سلول‌ها که به صورت پروتئولیتیک باعث تشکیل فرم فعال IL-1B از یک پیش‌ساز غیرفعال Pro-IL1B می‌شود. تشکیل کمپلکس اینفلامازوم یک نوع که شامل NLRP3 (یک پذیرندهٔ شناسایی کننده الگو شبه NOD)، آداپتور ASC (apoptosis associated speck like protein containing a CARD domain) و پروکاسپاز ـ ۱ است توسط انواع محصولات میکروبی، مولکول‌های وابسته به آسیب سلولی و کریستال‌ها القاء می‌شود.

Inflammation. واکنش پیچیدهٔ سیستم ایمنی ذاتی در بافت‌های رگ‌دار که شامل تجمع و فعال‌شدن لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمائی در محل عفونت، یا آسیب سلولی می‌باشد. التهاب با تغییرات در رگ‌های خونی آغاز می‌شود که فراخوانی لکوسیت‌ها را افزایش می‌دهند. پاسخ‌های ایمنی آداپتیو موضعی می‌توانند التهاب را تشدید کنند. اگرچه التهاب در کنترل عفونت‌ها نقش محافظتی دارد و ترمیم بافتی را افزایش می‌دهد، ولی می‌تواند سبب آسیب بافتی و بیماری نیز شود.

Inflammatory bowel disease (IBD). گروهی از بیماری‌ها شامل کولیت اولسراتیو و بیماری کرون که با التهاب مزمن دستگاه معدی ـ روده‌ای مشخص می‌شوند. اتیولوژی IBD ناشناخته است ولی برخی شواهد نشان می‌دهند که احتمالاً مکانیسم‌های ایمنی دخالت دارند. IBD در موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد IL-2، IL-10 یا زنجیرهٔ α TCR بروز می‌کند.

Innate immunity. محافظت در برابر عفونت که متکی بر مکانیسم‌هائی است که پیش از بروز عفونت وجود دارند، قادر به پاسخ‌دهی سریع در برابر میکروب‌ها هستند و در برابر عفونت‌های مکرر به طریق کاملاً مشابهی عمل می‌کنند. سیستم ایمنی ذاتی شامل سدهای اپی‌تلیال، سلول‌های فاگوسیتی (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها)، سلول‌های NK، سیستم کمپلمان و سایتوکاین‌هائی می‌باشد که به طور عمده توسط دندریتیک سل‌ها و فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای ساخته می‌شوند و بسیاری از اعمال سلول‌های ایمنی ذاتی را تنظیم و هماهنگ می‌نمایند.

Innate lymphoid cells (ILCs). سلول‌هایی که از اجداد مشترک لنفوئیدی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و مورفولوژی لنفوسیتی دارند و عملکردی مشابه سلول‌های

T از خود نشان می‌دهند اما TCR را بیان نمی‌کنند. سلول‌های کشندهٔ طبیعی نوعی ILC با عملکرد مشابه لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک می‌باشند. سه زیرمجموعه از سلول‌های لنفوئیدی ذاتی یاریگر به نام‌های ILC1، ILC2 و ILC3 وجود دارد که سایتوکاین تولید می‌کند و فاکتورهای نسخه‌برداری متفاوتی بیان می‌کنند که آنالوگ Th1، Th2 و Th17 از زیرمجموعه‌های لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$ مجری می‌باشد.

Integrins. پروتئین‌های هترودایمر سطح سلولی که وظیفهٔ اصلی آنها چسباندن سلول‌ها به سایر سلول‌ها، یا به ماتریکس خارج سلولی می‌باشد. اینتگرین‌ها در واکنش متقابل سلول T با APCها و نیز مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها نقش مهمی دارند. فعالیت حاصل از اتصال اینتگرین‌های لکوسیتی به لیگاندشان وابسته به سیگنال‌های القاء شده توسط اتصال کموکاین‌ها به پذیرنده‌هایشان می‌باشد. دو اینتگرین مهم در سیستم ایمنی VLA-4 (very late angiten 4) و LFA-1 (Leukocyte function-associated antigen-1) می‌باشد.

Interferon requlatory factors (IRFs). خانواده‌ای از فاکتورهای نسخه‌برداری فعال شده توسط القاءشدن که در بیان ژن‌های التهابی و ضد ویروسی دارای اهمیت هستند. برای مثال IRFs توسط سیگنال‌های TLR فعال شده و بیان اینترفرون‌های نوع I را تنظیم می‌کند که سایتوکاین‌هایی هستند که سلول‌ها را از عفونت‌های ویروسی حفاظت می‌نمایند.

Interferons. زیر دسته‌ای از سایتوکاین‌ها که ابتدا به دلیل توانایی تداخل با عفونت‌های ویروسی نامگذاری شده‌اند اما دارای عملکردهای تنظیم‌کنندگی ایمنی با اهمیت دیگری نیز هستند. اینترفرون‌های نوع I شامل اینترفرون ـ α و اینترفرون ـ β هستند که عملکرد اصلی آنها ممانعت از همانندسازی ویروس در سلول‌ها می‌باشد، اینترفرون نوع II که اینترفرون گاما نیز نامیده می‌شود ماکروفاژها و سایر سلول‌ها را فعال می‌کند (ضمیمه II را ببینید).

Interleukins. هر کدام از اعضای مجموعه بزرگ سایتوکاین‌ها با یک پسوند عددی به ترتیب زمان کشف و خصوصیات مولکولی نامگذاری شده‌اند (برای مثال اینترلوکین ـ ۱، اینترلوکین ۲). برخی سایتوکاین‌ها ابتدا براساس فعالیت‌های بیولوژیکشان نامگذاری شده و عنوان اینترلوکین را ندارند.

Intracellular bacterium. باکتری که در درون سلول‌ها و معمولاً در اندوزوم‌ها زنده مانده و یا تکثیر پیدا می‌کند. روند دفاعی اصلی بر علیه باکتری‌های درون سلولی نظیر *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس*، ایمنی با واسطه سلول T می‌باشد.

Intraepithelial lymphocytes. لنفوسیت‌های T که در اپیدرم پوست و اپی‌تلیوم‌های مخاطی یافت می‌شوند و معمولاً تنوع محدودی در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی خود دارند. تعدادی ا ز این لنفوسیت‌ها که سلول‌های NKT نامتغیر نامیده می‌شوند ممکن است فرآورده‌های میکروبی نظیر گلیکولیپیدها را همراه با مولکول‌های غیر پلی‌مورفیک شبه MHC کلاس I شناسائی کنند. و برخی دیگر، سلول‌های $T\gamma\delta$ نامیده می‌شوند که آنتی‌ژن‌های غیرپپتیدی گوناگونی که به مولکول‌های MHC متصل نمی‌شوند را شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی به عنوان سلول‌های مجری ایمنی ذاتی در نظر گرفته می‌شوند و با ترشح سایتوکاین‌ها، فعال‌کردن فاگوسیت‌ها و کشتن سلول‌های آلوده در دفاع میزبان وارد عمل می‌گردند.

Invariant chain (I_1). پروتئین غیر پلی‌مورفیکی که به مولکول‌های MHC کلاس II تازه ساخته شده در شبکه اندوپلاسمی متصل می‌شود. زنجیرهٔ ثابت از قرارگرفتن پپتیدهای موجود در شبکه اندوپلاسمی در شکاف اتصالی پپتید MHC کلاس II جلوگیری می‌کند و در نتیجه چنین پپتیدهائی تنها به مولکول‌های کلاس I متصل می‌شوند. زنجیرهٔ ثابت، چین‌خوردن و تشکیل مولکول‌های کلاس II را نیز تحریک می‌کند و مولکول‌های کلاس II تازه تشکیل شده را به طرف ساختمان تخصص یافته اندوزومی یعنی MIIC هدایت می‌نماید تا اتصال پپتیدها صورت پذیرد.

Isotype. یکی از پنج نوع آنتی‌بادی که با وجود پنج نوع زنجیرهٔ سنگین مختلف مشخص می‌شوند.

ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی شامل IgM، IgD، IgG، IgA و IgE هستند و هر ایزوتایپ اعمال اجرائی متفاوتی انجام می‌دهد. تفاوت‌های ساختمانی جزئی‌تر، زیر انواع مختلف IgG و IgA را مشخص می‌کنند.

Joining chain. پلی‌پپتید کوچکی که از طریق پیوندهای دی‌سولفیدی به قطعات انتهائی آنتی‌بادی‌های IgM و IgA مولتی‌مر متصل می‌شود و با انتقال این ایمونوگلبولینها از میان سلول‌های اپی‌تلیال در ارتباط است.

JAK-STAT signaling pathway. مسیر انتقال سیگنالی که با اتصال سایتوکاین به پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و نوع II آغاز می‌شود. این مسیر به ترتیب شامل مراحل زیر می‌باشد: فعال‌شدن تایروزین کینازهای مرتبط با پذیرنده به نام کیناز جانوس (JAK)، فسفریلاسیون واحدهای تایروزین در انتهاهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های سایتوکاینی با واسطهٔ JAK، اتصال انتقال‌دهنده‌های سیگنال و فعال‌کننده‌های نسخه‌برداری (STATs) به زنجیره‌های فسفریله شدهٔ پذیرنده، فسفریلاسیون STATهای اتصال‌یافته در واحدهای تایروزین توسط JAK، تشکیل دایمر از STATها و انتقال آنها به هسته، و اتصال STAT به نواحی تنظیمی ژن‌های هدف و فعال‌نمودن نسخه‌برداری از آن ژن‌ها.

Janus kinases (JAKs). خانواده‌ای از تایروزین کینازها که به انتهاهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های سایتوکاینی مختلف شامل پذیرنده‌های IL-2، IL-4، IFN-γ، IL-12 و غیره متصل می‌شوند. در پاسخ به اتصال سایتوکاین و دایمریزه‌شدن پذیرنده، JAKها پذیرنده‌های سایتوکاینی را فسفریله می‌کنند تا امکان اتصال STATها فراهم گردد و سپس JAKها باعث فسفریله‌شدن و در نتیجه فعال‌شدن STATها می‌شوند. کینازهای JAK مختلف به پذیرنده‌های سایتوکاینی متفاوتی اتصال می‌یابند.

Joining (J) segments. توالی‌های کدکنندهٔ کوتاهی بین قطعات ژنی متغیر (V) و ثابت (C) در تمام لوکوس‌های Ig و TCR؛ که در جریان تکامل لنفوسیت‌ها همراه با قطعات D دستخوش نوترکیبی سوماتیک با قطعات V می‌شوند. DNA بازآرائی شدهٔ VDJ، انتهای کربوکسی نواحی V پذیرندهٔ آنتی‌ژنی شامل سومین نواحی بسیار متغیر (CDR) را کد می‌نماید. استفادهٔ تصادفی از قطعات J مختلف در ایجاد تنوع در گنجینهٔ پذیرندهٔ آنتی‌ژنی مشارکت می‌کند.

Junctional diversity. تنوع در گنجینه‌های آنتی‌بادی و TCR که ناشی از اضافه‌شدن یا حذف‌شدن تصادفی توالی‌های نوکلئوتیدی در محل اتصال بین قطعات ژنی V، D و J می‌باشد.

Kaposi sarcoma. تومور بدخیم سلول‌های عروقی که غالباً در بیماران مبتلا به ایدز دیده میشود. سارکوم کاپوزی با عفونت توسط هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی (هرپس ویروس ۸ انسانی) در ارتباط می‌باشد.

Killer cell Ig-like receptors (KIRs). پذیرنده‌های سطحی سلول‌های NK از ابرخانواده Ig که آللهای HLA-A، HLA-B و HLA-C از مولکول‌های MHC کلاس I را شناسائی می‌کنند. تعدادی از KIRها دارای انتهاهای سیتوپلاسمی حاوی ITIMها جهت انتقال سیگنال هستند که سیگنال مهاری ارسال می‌کنند و سبب غیرفعال‌شدن سلولهای NK می‌شوند. تعدادی از اعضای خانوادهٔ KIR انتهای سیتوپلاسمی کوتاه و فاقد ITIMها را دارند و به عنوان پذیرنده‌های فعال‌سازی عمل می‌کنند.

Knockout mouse. موشی که در آن یک یا چندین ژن هدف، تخریب شده است که از تکنیک نوترکیبی هومولوگ برای ایجاد آنها استفاده می‌شود. موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد ژن‌های عملکردی کدکنندهٔ سایتوکاین‌ها، پذیرنده‌های سطحی سلول، مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال و فاکتورهای نسخه‌برداری اطلاعات وسیعی را در مورد نقش این مولکول‌ها در سیستم ایمنی فراهم آورده‌اند.

Lamina propria. لایه‌ای از بافت مخاطی است زیر اپی‌تلیوم بافت‌های مخاطی مانند روده‌ها و راه‌های هوایی، جایی که سلول‌های دندریتیک، ماست‌سل‌ها و ماکروفاژها پاسخ‌های ایمنی علیه پاتوژن‌های مهاجم را میانجیگری می‌کنند.

Langerhans cells. سلول‌های دندریتی نابالغی که به

صورت شبکهٔ پیوسته‌ای در لایهٔ اپیدرمی پوست یافت می‌شوند و وظیفهٔ اصلی آ نها به دام انداختن و انتقال آنتی‌ژن‌های پروتئینی به گره‌های لنفی درناژکننده می‌باشد. سلول‌های لانگرهانس در جریان مهاجرت به گره‌های لنفی، به سلول‌های دندریتیک بالغ تمایز پیدا می‌کنند که می توانند به طور مؤثری آنتی‌ژن را به سلول‌های T بکر عرضه نمایند.

Large granular lymphocyte. نام دیگر سلول NK که بر اساس ظاهر مرفولوژیک این نوع سلول در خون انتخاب شده است.

Late-phase reaction. یکی از اجزاء واکنش ازدیاد حساسیت زودرس که ۴ـ۲ ساعت پس از دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها آغاز می‌شود و با ارتشاح التهابی ائوزینوفیل‌ها، بازوفیلها، نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها مشخص می‌گردد. حملات مکرر این واکنش التهابی مرحلهٔ دیررس می تواند منجر به آسیب بافتی شود.

Lck. تایروزین کیناز غیر پذیرنده‌ای از خانوادهٔ Src که به طور غیر کووالان به انتهاهای سیتوپلاسمی مولکول‌های CD4 و CD8 در سلول‌های T متصل می‌شود و در وقایع انتقال سیگنال اولیه در جریان فعال‌شدن سلول‌های T توسط آنتی‌ژن شرکت می‌کند. Lck باعث فسفریلاسیون تایروزین در انتهاهای سیتوپلاسمی پروتئین‌های CD3 و ζ کمپلکس TCR می‌شود.

Lectin pathway of complement activation. مسیری ا ز فعال شدن کمپلمان که با اتصال پلی‌ساکاریدهای میکروبی به لکتین‌های در گردش نظیر MBL فعال می‌شود. MBL از نظر ساختمانی به C1q شباهت دارد و (همانند C1q) کمپلکس آنزیمی C1r-C1s یا سرین استراز دیگری به نام سرین استراز مرتبط با پروتئین اتصالی مانوز را فعال می‌نماید. بقیه مراحل مسیر لکتین که با تجزیهٔ C4 آغاز می‌شود، با مسیر کلاسیک یکسان است.

Leishmania. انگل تک‌یاخته درون سلولی اجباری که ماکروفاژها را آلوده می‌کند و باعث بیماری التهابی مزمن در بسیاری از بافت‌ها می‌شود. عفونت ***لیشمانیا*** در موش‌ها به عنوان یک سیستم مدل برای مطالعهٔ اعمال اجرائی سایتوکاین‌های متعدد و زیررده‌های سلول‌های T یاریگر تولیدکنندهٔ آنها به کار می‌رود. پاسخ‌های T_H1 در برابر *لیشمانیا ماژور* و تولید همزمان IFN-γ، باعث کنترل عفونت می‌شوند، در حالیکه پاسخ‌های T_H2 همراه با تولید IL-4 منجر به بیماری منتشر کشنده می‌گردند.

Lethal hit. اصطلاحی است برای توصیف وقایعی که بعد از اتصال CTL به سلول هدف، باعث آسیب غیر قابل‌برگشت به آن می‌شوند. ضربهٔ مرگ شامل اگزوسیتوز گرانولی CTL، پلیمریزه‌شدن پرفورین در غشای سلول هدف و ورود یون‌های کلسیم و آنزیم‌های القاءکننده آپوپتوزیس (گرانزایم‌ها) به درون سیتوپلاسم سلول هدف می‌باشد.

Leukemia. بدخیمی پیش‌سازهای سلول‌های خونی در مغز استخوان که در جریان آن معمولاً تعداد زیادی از سلول‌های لوسمی در مغز استخوان یافت می‌شوند و اغلب در جریان خون گردش می‌کنند. لوسمی‌های لنفوسیتی از پیش‌سازهای سلول‌های B یا T، لوسمی‌های میلوژن از پیش‌سازهای گرانولوسیتی یا مونوسیتی و لوسمی‌های اریتروئیدی از پیش‌سازهای گلبول‌های قرمز خون مشتق می‌شوند.

Leukocyte adhesion deficiency (LAD). گروه نادری از بیماری‌های نقص ایمنی همراه با عوارض عفونی که به دلیل اختلال در بروز مولکول‌های چسبان لکوسیتی که برای فراخوانی فاگوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها به درون بافت‌ها مورد نیاز هستند، به وجود می‌آید. LAD-1 ناشی از موتاسیون در ژن کدکنندهٔ پروتئین CD18 می‌باشد که جزئی از β_2 اینتگرین‌ها محسوب می‌شود. LAD-2 به دلیل موتاسیون در ژنی به وجود می‌آید که ناقل فوکوز درگیر در ساخت لیگاندهای لکوسیتی برای سلکتین‌های اندوتلیال را کد می‌کند.

Leukotrienes. گروهی از میانجی‌های التهابی لیپیدی مشتق ا ز اسید آراشیدونیک که به وسیلهٔ مسیر لیپواکسیژناز در بسیاری از سلول‌ها تولید می‌شوند. ماست‌سل‌ها مقادیر فراوانی لکوترین C_4 (LTC_4) و فرآورده‌های تجزیه‌ای آن یعنی LTD_4 و LTE_4 را می‌سازند که به پذیرنده‌های اختصاصی بر سطح

سلول‌های عضلانی صاف متصل شده و باعث انقباض طولانی مدت برونش‌ها می‌شوند. لکوترین‌ها در پاتولوژی آسم برونشی دخالت می‌کنند. LTC_4، LTD_4، LTE_4 را در مجموع slow-reacting substance of anaphylaxis می‌نامند.

Lipopolysaccharide. مترادف **endotoxin** است.

Live virus vaccine. واکسنی که از یک نوع ویروس زنده ولی غیر بیماریزا (ضعیف‌شده) تشکیل شده است. ویروس‌های ضعیف‌شده حامل موتاسیون‌هائی هستند که با چرخهٔ زندگی ویروس و یا بیماریزائی آن تداخل ایجاد می‌کنند. چون واکسن‌های ویروسی زنده، در واقع سلول‌های میزبان را آلوده می‌نمایند، در نتیجه می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را به طور مؤثری تحریک کنند که برای محافظت بر علیه عفونت ویروسی طبیعی مناسب می‌باشند. یکی از واکسن‌های ویروسی زنده، واکسن ویروس پولیوی سابین است.

Lymph node. اندام‌های کوچک ندولار غنی از لنفوسیت، کپسول‌دار که در طول مجاری لنفاوی در سرتاسر بدن واقع شده‌اند و پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های با منشاء لنفی در آنها آغاز می‌گردد. گره‌های لنفی که اندام‌های لنفاوی محیطی یا ثانویه می‌باشند دارای ساختار آناتومیک تخصص یافته‌ای می‌باشند که واکنش متقابل بین سلول‌های B، سلول‌های T و سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و آنتی‌ژن را تنظیم می‌کند تا بالاترین حد پاسخ‌های ایمنی حفاظتی فراهم شود. گره‌های لنفی همچنین عملکرد فیلترینگ را اجرا می‌کنند و باعث به دام‌افتادن میکروارگانیسم‌ها و سایر عوامل بالقوه خطرناک در مایع بافتی از طریق درناژ لنف به داخل خون می‌شوند.

Lymphatic system. سیستمی از رگ‌ها در سرتاسر بدن که مایع بافتی با منشاء خونی به نام لنف را جمع‌آوری می‌کند و از طریق کانال توراسیک به گردش خون باز می‌گرداند. گره‌های لنفی در طول این رگها پراکنده شده‌اند و آنتی‌ژن‌های موجود در لنف را به دام انداخته و نگاه می‌دارند.

Lymphocyte homing. مهاجرت جهت‌دار زیرردهای از لنفوسیت‌های در گردش به بافت‌های خاص. لانه‌گزینی لنفوسیت توسط بیان انتخابی مولکول‌های چسبان اندوتلیال و کموکاین در بافت‌های مختلف تنظیم می‌شود. برای مثال برخی از لنفوسیت‌ها ترجیحاً در مخاط روده لانه‌گزینی می‌کنند که این عمل توسط کموکاین CCL25 و مولکول چسبان اندوتلیال MadCAM تنظیم می‌شود که هر دو در روده بیان شده و به ترتیب به پذیرنده کموکاین CCR9 و اینتگرین $\alpha_4\beta_1$ روی لنفوسیت‌های لانه‌گزین روده بیان می‌شوند.

Lymphocyte maturation. فرآیندی که در جریان آن سلول‌های پیش‌ساز چند توانه موجود در مغز استخوان به لنفوسیت‌های B یا T بالغ دست‌نخورده‌ای تکامل پیدا می‌کنند که حامل پذیرنده‌های آنتی‌ژنی بوده و در بافت‌های لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند. این فرآیند در محیطهای خاص مغز استخوان (برای سلول‌های B) و تیموس (برای سلول‌های T) انجام می‌پذیرد. این فرآیند با **تکامل لنفوسیت** مترادف می‌باشد.

Lymphocyte migration. حرکت لنفوسیت‌ها از جریان خون به درون بافت‌های محیطی را گویند.

Lymphocyte recirculation. حرکت پیوستهٔ لنفوسیت‌های بکر از جریان خون به اندام‌های لنفاوی ثانویه و برگشت آنها به خون را گویند.

Lymphocyte repertoire. مجموعهٔ کاملی از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و در نتیجه ویژگی‌های آنتی‌ژنی که بر سطح لنفوسیت‌های B و T هر فرد بروز می‌کنند.

Lymphoid follicle. ناحیهٔ غنی از سلول B در گره لنفی یا طحال که ناحیهٔ تکثیر و تمایز القاءشده توسط آنتی‌ژن در سلول‌های B می‌باشد. در جریان پاسخ‌های سلول B نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی که جزء پاسخ‌های وابسته به سلول T محسوب می‌شوند، مرکز زایگری در درون فولیکول‌ها به وجود می‌آید.

Lymphoid tissue inducer cells. یک نوع از سلول‌های لنفوئیدی ذاتی مشتق از سیستم هماتوپوئز که ایجاد گره‌های لنفی و سایر اندام‌های لنفی ثانویه را تحریک می‌کنند، تا حدی به دلیل تولید سایتوکاین‌های لنفوتوکسین ـ α و لنفوتوکسین ـ β ($LT\beta$)

Lymphokine. نام قدیمی سایتوکاین‌ها (میانجی‌های

پروتئینی محلول پاسخ‌های ایمنی) که به وسیلهٔ لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند.

Lymphokine-activated killer (LAK) cells. سلول‌های NK که بر اثر مجاورت با دوزهای بالای IL-2، فعالیت سایتولیتیک شدیدی در برابر سلول‌های توموری از خود نشان می‌دهند. سلول‌های LAK تولیدشده در آزمایشگاه را به طور انتخابی به بدن بیماران سرطانی بر می‌گردانند تا تومورهای آنها را درمان کنند.

Lymphoma. تومور بدخیم لنفوسیت‌های B یا T که معمولاً از بافت‌های لنفاوی منشاء می‌گیرند و بین آنها منتشر می‌شوند ولی ممکن است به سایر بافت‌ها هم انتشار یابند. لنفوم‌ها اغلب خصوصیات فنوتایپی آن دسته از لنفوسیت‌های طبیعی را بروز می‌دهند که از آنها مشتق شده‌اند.

Lymphotoxin (LT, TNF-β). سایتوکاینی که به وسیلهٔ سلول‌های T تولید می‌شود، به TNF شباهت دارد و به همان پذیرنده‌های TNF متصل می‌شود. LT نیز مانند TNF اثرات پیش‌التهابی دارد، مثلاً باعث فعال‌شدن سلول‌های اندوتلیال و نوتروفیل‌ها می‌شود. LT در تکامل طبیعی اندام‌های لنفاوی نیز نقش اساسی دارد.

Lysosome. اندامک اسیدی متصل به غشا که در سلول‌های فاگوسیتی به فراوانی یافت می‌شود و محتوی آنزیم‌های پروتئولیتیکی است که پروتئین‌های مشتق از محیط خارج سلول و نیز درون سلول را تجزیه می‌کنند. لیزوزوم‌ها در مسیر MHC کلاس II پردازش آنتی‌ژن‌ها دخالت دارند.

M cells. سلول‌های اپی‌تلیال مخاط گوارشی تخصص‌یافته‌ای که روی پلاک‌های پی‌یر روده را می‌پوشانند و باعث انتقال آنتی‌ژن‌ها به پلاک‌های پی‌یر می‌شوند.

M1 macrophages. **فعال‌شدن ماکروفاژ از مسیر کلاسیک** را ببینید.

M2 macrophages. **فعال‌شدن ماکروفاژ از مسیر آلترناتیو** را ببینید.

Macrophage. سلول فاگوسیتی که از سلول‌های خونساز منشاء گرفته است و در هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو نقش مهمی ایفاء می‌کند. ماکروفاژها به وسیلهٔ فرآورده‌های میکروبی نظیر اندوتوکسین و سایتوکاین‌های سلول T مانند IFN-γ فعال می‌شوند. ماکروفاژهای فعال‌شده، میکروارگانیسم‌ها را فاگوسیتوز کرده و از بین می‌برند؛ سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ترشح می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T یاریگر عرضه می‌نمایند. ماکروفاژها شامل سلول‌های مشتق شده از مونوسیت‌های گردش خون هستند که به تازگی به موضع التهاب فراخوانده شده‌اند و یا در بافت از سلول‌های پیش‌ساز جنینی خونساز مشتق می‌شوند. ماکروفاژها در بافت‌های مختلف به اشکال مرفولوژیک متفاوتی در می‌آیند نظیر میکروگلیا در سیستم عصبی مرکزی، سلول‌های کوپفر در کبد، ماکروفاژهای آلوئولی در ریه و استئوکلاست‌ها در استخوان.

Major histocompatibility complex (MHC). لوکوس ژنتیکی بزرگی (بر روی کروموزوم ۶ انسان و کروموزوم ۱۷ موش) که حاوی ژن‌های بسیار پلی‌مورفیک کدکنندهٔ مولکول‌های اتصال‌یابنده به پپتیدی می‌باشد که مورد شناسائی لنفوسیت‌های T قرار می‌گیرند. لوکوس MHC شامل ژن‌های کدکنندهٔ سایتوکاین‌ها، مولکول‌های درگیر در پردازش آنتی‌ژن و پروتئین‌های کمپلمان نیز می‌باشد.

Major histocompatibility complex (MHC) molecule. پروتئین غشائی هترودایمری که به وسیلهٔ لوکوس MHC کد می‌شود و به عنوان یک مولکول عرضه‌کنندهٔ پپتید جهت شناسائی توسط لنفوسیت‌های T عمل می‌کند. دو نوع مولکول MHC با ساختمان متفاوت وجود دارند. مولکول‌های MHC کلاس I بر سطح اکثر سلول‌های هسته‌دار یافت می‌شوند، به پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های سیتوزولی اتصال می‌یابند و به وسیلهٔ سلول‌های $CD8^+$ T مورد شناسائی قرار می‌گیرند. مولکول‌های MHC کلاس II تا حدود زیادی به APCهای حرفه‌ای محدود هستند، به پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های اندوسیتوز شده، اتصال می‌یابند و توسط سلول‌های $CD4^+$ T شناسائی می‌شوند.

Mannose-binding lectin (MBL). پروتئین پلاسمائی که به واحدهای مانوز در دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها متصل می‌شود و با تقویت فاگوسیتوز باکتری توسط ماکروفاژها به عنوان یک اپسونین عمل می‌کند. ماکروفاژها دارای

یک پذیرندهٔ سطحی برای C1q هستند که به MBL نیز متصل می‌شود و برداشتن ارگانیسم‌های اپسونیزه شده را میانجیگری می‌کند.

Mannose receptor. پذیرندهٔ اتصال‌یابنده به کربوئیدرات (لکتین) که بر سطح ماکروفاژها بروز می‌کند و به واحدهای مانوز و فوکوز در دیوارهٔ سلولی میکروب‌ها متصل می‌شود و باعث فاگوسیتوز ارگانیسم‌ها می‌گردد.

Marginal zone. ناحیهٔ محیطی فولیکول‌های لنفاوی طحال که حاوی ماکروفاژهائی است که در به دام انداختن آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی کارائی زیادی دارند. چنین آنتی‌ژن‌هائی ممکن است برای مدت‌های طولانی بر سطح ماکروفاژهای ناحیهٔ حاشیه‌ای باقی بمانند و در آنجا مورد شناسائی سلول‌های B طحال قرار بگیرند یا به درون فولیکول‌ها حمل شوند.

Marginal zone B lymphocytes. یک زیر رده از لنفوسیت‌های B که به ویژه در ناحیه مارژینال طحال یافت می‌شوند و به طور سریع به آنتی‌ژن‌های میکروبی منتقل شده در اثر خون با تولید آنتی‌بادی‌های IgM با تنوع محدود پاسخ می‌دهند.

Mast cell. سلول مجری اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک). ماست‌سل‌ها از مغز استخوان منشاء می‌گیرند، در اکثر بافت‌ها و در مجاورت رگ‌های خونی ساکن می‌شوند، پذیرندهٔ دارای میل پیوندی بالا برای ناحیهٔ IgE Fc را بروز می‌دهند، و دارای گرانول‌های پر از میانجی متعدد هستند. اتصال متقاطع IgE اتصال‌یافته به پذیرنده‌های Fc ماست‌سل‌ها توسط آنتی‌ژن باعث رهاشدن محتویات گرانولی آنها و نیز ساخت و ترشح میانجی‌های جدید و در نتیجه بروز واکنش ازدیاد حساسیت زودرس می‌گردد.

Mature B cell. سلول‌های B دست‌نخورده‌ای که IgM و IgD را بروز می‌دهند و صلاحیت عملکردی دارند و نشان‌دهندهٔ مرحلهٔ نهائی بلوغ سلول‌های B در مغز استخوان هستند و در اندام‌های لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند.

Membrane attack complex (MAC). کمپلکس لیتیکی از اجزای انتهائی آبشار کمپلمان شامل C6، C7، C8 و کپی‌های متعدد از C9 که در غشای سلول‌های هدف تشکیل می‌شود. MAC باعث تغییرات یونی و اسمزی کشنده در سلول‌ها می‌گردد.

Memory. خصوصیت سیستم ایمنی آداپتیو در پاسخ‌دهی سریعتر، شدیدتر و با کارائی بیشتر نسبت به برخوردهای مکرر با یک آنتی ژن در مقایسه با پاسخ اولیه.

Memory lymphocytes. لنفوسیت‌های B یا T که پاسخ‌های سریعتر و شدیدتری به برخوردهای دوم و بیشتر با آنتی‌ژن‌ها می‌دهند (یعنی پاسخ‌های خاطره یا یادآور). سلول‌های B و T خاطره بر اثر تحریک لنفوسیت‌های دست‌نخورده توسط آنتی‌ژن تولید می‌شوند و سال‌ها پس از حذف آنتی‌ژن همچنان از نظر عملکرد خاموش باقی می‌مانند. لنفوسیت‌های خاطره پاسخ‌های قوی و سریع مسیر تماس‌های ثانویه یا متعاقب با آنتی‌ژن را ایجاد می‌کنند.

MHC restriction. یکی از خصوصیات لنفوسیت‌های T، به طوری که آنتی‌ژن‌های پپتیدی بیگانه را تنها زمانی شناسائی می‌کنند که به یکی از آلل‌های خاص مولکول‌های MHC اتصال یافته باشند.

MHC tetramer. ماده واکنش‌گری که جهت تشخیص و شمارش سلولهای T بکار می‌رود و به طور اختصاصی یک کمپلکس پپتید ـ MHC خاص را شناسایی می‌کنند. ماده واکنش‌گر شامل چهار مولکول MHC (معمولاً کلاس I) نوترکیب و بیوتین‌ایله شده است که به یک مولکول اویدین نشاندار با فلوروکروم و یک پپتید اتصال یافته است. سلولهای T اتصال‌یافته به MHC ـ تترامر را می‌توان با فلوسیتومتری تشخیص داد.

β_2-microglobulin. زنجیره سبک مولکول MHC کلاس I. β_2 ـ میکروگلوبولین یک پروتئین خارج سلولی است که توسط یک ژن غیرپلی‌مورف خارج از MHC کد شده، از لحاظ ساختاری شبیه دومین ایمونوگلبولین است و در تمام مولکول‌های MHC کلاس I یکسان است.

Mitogen-activated protein (MAP) kinase cascade. آبشار انتقال سیگنالی که با شکل فعال پروتئین Ras آغاز می‌شود و شامل فعال‌شدن متوالی سه سرین/ تره‌اونین کیناز می‌باشد که آخرین آنها MAP کیناز است. MAP کیناز به نوبهٔ خود سایر آنزیم‌ها یا فاکتورهای نسخه‌برداری را فسفریله کرده و فعال

می‌نماید. مسیر MAP کیناز یکی از مسیرهای انتقال سیگنال متعددی است که بر اثر اتصال آنتی‌ژن به TCR و BCR فعال می‌شود.

Mixed leukocyte reaction (MLR). واکنشی که سلول‌های T آلوراکتیو فرد در برابر آنتی‌ژن‌های MHC موجود بر سطح گلبول‌های قرمز فرد دیگر در شرایط ***in vitro*** نشان می‌دهند. در MLR، تکثیر و ترشح سایتوکاین به وسیلهٔ هر دو دسته سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ اتفاق می‌افتد.

Molecular mimicry. مکانیسم فرضی خودایمنی آغاز شده بر اثر آلودگی با یک میکروب که دارای آنتی‌ژن‌هائی می‌باشد که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع نشان می‌دهند. پاسخ‌های ایمنی در برابر میکروب منجر به واکنش‌دهی بر علیه بافت‌های خودی می‌شوند.

Monoclonal antibody. آنتی‌بادئی که برای یک آنتی‌ژن ویژگی دارد و به وسیلهٔ یک هیبریدومای سلول B (ردهٔ سلولی که بر اثر ادغام یک سلول B طبیعی با یک رده سلول سرطانی فناناپذیر B حاصل می‌شود) تولید می‌گردند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاربرد وسیعی در تحقیقات تشخیص بالینی و درمان دارند.

Monocyte. نوعی سلول خونی در گردش که از مغز استخوان منشأ می‌گیرد و پیش‌ساز ماکروفاژهای بافتی می‌باشد. مونوسیت‌ها به طور فعالی به نواحی التهابی فراخوانده می‌شوند تا در آنجا به ماکروفاژها تمایز یابند.

Monokine. نام قدیمی سایتوکاینی که توسط فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای تولید می‌شود.

Mononuclear phagocytes. سلول‌هائی که از یک ردهٔ سلولی مشترک در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و وظیفهٔ اصلی آنها فاگوسیتوز است. این سلول‌ها در مراحل شناسائی و فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به عنوان سلول‌های کمکی و در ایمنی ذاتی و آداپتیو به عنوان سلول‌های مجری عمل می‌کنند. فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای به صورت کاملاً تمایزنیافته‌ای به نام مونوسیت‌ها در خون گردش می‌نمایند و پس از جایگزینی در بافت‌ها، به ماکروفاژها تمایز پیدا می‌کنند.

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). لنفوسیت‌ها و سلول‌های کمکی موجود در مخاط دستگاه‌های معدی روده‌ای و تنفسی که جایگاه‌های ایجاد پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های محیطی هستند. بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط شامل لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال به ویژه سلول‌های T و مجموعه‌های منظمی از لنفوسیت‌ها می‌باشند که غالباً غنی از سلول‌های B بوده و در زیر اپی‌تلیوم مخاطی قرار دارند مانند پلاک‌های پی‌یر در روده یا لوزه‌ها حلقی.

Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells. یک زیررده از سلول‌های T است که نوعی $TCR\alpha\beta$ نامتغیر اختصاصی علیه متابولیت‌های ریبوفلاوین قارچی و باکتریایی بیان می‌کنند این مولکول‌ها توسط MHC کلاس I غیرپلی‌مورفیک عرضه می‌شود. عمدهٔ سلول‌های MAIT، $CD8^+$ هستند که هم با ریبوفلاوین میکروبی و هم با سایتوکاین‌ها فعال می‌گردند و عملکرد التهابی و سایتوتوکسیک دارند. سلول‌های MAIT حدود ۵۰ درصد از سلول‌های T موجود در کبد انسان را شامل می‌شوند.

Mucosal immune system. بخشی از سیستم ایمنی که مسئول پاسخ‌دهی و حفاظت در برابر میکروب‌هائی است که از طریق سطوح مخاطی نظیر دستگاه‌های معدی روده‌ای و تنفسی وارد بدن می‌شوند. سیستم ایمنی مخاطی از بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط تشکیل شده است که شامل مجموعه‌هائی از لنفوسیت‌ها و سلول‌های کمکی در اپی‌تلیوم و لامیناپروپریای سطوح مخاطی هستند.

Multiple myeloma. تومور بدخیم سلول‌های B تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی که اغلب Ig یا بخش‌هائی از مولکول‌های Ig را ترشح می‌کنند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تولیدشده به وسیلهٔ مالتیپل میلوماها در بررسی‌های بیوشیمیائی اولیهٔ ساختمان آنتی‌بادی بسیار سودمند بوده‌اند.

Multivalency. Polyvancy را ببینید.

Mycobacterium. گونه‌ای از باکتری‌های بیهوازی که بسیاری از سویه‌های آن در درون فاگوسیت‌ها زنده می‌مانند و بیماری ایجاد می‌کنند. روند دفاعی اصلی بر علیه مایکوباکتری‌هائی نظیر *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* ایمنی سلولی می‌باشد.

Myeloid-derived suppressor cells. گروه هتروژنی از پیش‌سازهای میلوئید نابالغ که پاسخ‌های ایمنی ضد تومور را مهار می‌کنند و در بافت‌های لنفی، خون یا تومورهای حیوانی که تومور در آنها القاء شده است و بیماران مبتلا به سرطان یافت می‌شوند. این سلول‌ها Ly6C یا Ly6G و CD11b را در موش و CD33، CD11b و CD15 را در انسان بیان می‌کنند.

N nucleotides. نوکلئوتیدهایی که به طور تصادفی در محل اتصال قطعات ژنی V، D و J در ژنهای Ig یا TCR در حریان تکامل لنفوسیت‌ها اضافه می‌شوند. اضافه‌شدن بیش از ۲۰ عدد از این نوکلئوتیدها که توسط آنزیم داکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی میانجیگری می‌شود مسئول ایجاد تنوع در گیرنده‌های آنتی‌بادی و TCR می‌باشد.

Naive lymphocyte. لنفوسیت B یا T بالغ که برخورد قبلی با آنتی‌ژن نداشته است یا از اخلاف لنفوسیت‌های بالغ تحریک‌نشده با آنتی‌ژن محسوب نمی‌شود. زمانی که لنفوسیت‌های بکر به وسیلهٔ آنتی‌ژن تحریک می‌شوند به لنفوسیت‌های حافظه تغییر سلول‌های B ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی با سلول‌های T یاریگر و CTLها تمایز پیدا می‌کنند. لنفوسیت‌های بکر دارای شاخص‌های سطحی و الگوهای باز گردشی هستند که با لنفوسیت‌های از قبل فعال‌شده تفاوت دارند. ("Naive" به فرد ایمونیزه‌نشده نیز گفته می‌شود.)

Natural antibodies. آنتی‌بادی‌های IgM که به طور عمده توسط سلول‌های B-1 تولید می‌شوند و برای باکتری‌های شایع در محیط اطراف و نیز دستگاه معدی روده‌ای ویژگی دارند. افراد سالم دارای آنتی‌بادی‌های طبیعی هستند بدون اینکه نشانه‌ای از عفونت وجود داشته باشد و این آنتی‌بادی‌ها به عنوان مکانیسم دفاعی از پیش ساخته شده بر علیه میکروب‌هائی عمل می‌کنند که قادر به نفوذ از سدهای اپی‌تلیال بوده‌اند. برخی از این آنتی‌بادی‌ها با آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO واکنش متقاطع نشان می‌دهند و مسئول واکنش‌های انتقال خون هستند.

Natural killer (NK) cells. زیرده‌ای از سلول‌های لنفوئیدی ذاتی هستند. در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، سلول‌های الوده به میکروب را با مکانیسم‌های لیتیک مستقیم و نیز ترشح IFN-γ از بین می‌برند. سلول‌های NK پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با انتشار کلونال مانند پذیرنده‌های Ig یا TCRها را بروز نمی‌دهند و فعال‌شدن آنها از طریق مجموعه‌ای از پذیرنده‌های تحریکی و مهاری سطحی سلول انجام می‌پذیرد که پذیرنده‌های مهاری، مولکول‌های MHC خودی را شناسائی می‌کنند.

Natural killer T cells (NKT cells). یک زیرده لنفوسیت‌ها که از لحاظ تعداد کوچک هستند و مولکول‌های سطحی مشخصه هم سلول‌های NK و هم سلول‌های T را بارز می‌کنند. برخی از سلول‌های NKT که NKT ثابت نامیده می‌شوند (iNKT) پذیرنده $\alpha\beta$ سلول T را با تنوع کم بیان می‌کنند که مولکول‌های چربی عرضه شده توسط مولکول‌های CD1 را عرضه می‌نمایند. عملکرد فیزیولوژیک سلول‌های NKT به خوبی مشخص نشده‌اند.

Negative selection. فرآیندی که از طریق آن لنفوسیت‌های در حال تکاملی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی خودواکنشگر را بروز می‌دهند، حذف می‌شوند و در نتیجه در حفظ تحمل به خود مشارکت می‌کنند. گزینش منفی لنفوسیت‌های T در حال تکامل (تیموسیت‌ها) بهتر شناخته شده است و شامل اتصال با میل پیوندی تام بالای یک تیموسیت به مولکول‌های MHC خودی همراه با پپتیدهای اتصال یافته بر سطح APCهای تیموس می‌باشد که منجر به مرگ آپوپتوتیک تیموسیت می‌گردد.

Neoepitope. یک بخش از ماکرومولکول‌ها که به تازگی تغییر کرده چه این تغییر شیمیایی باشد یا در مورد پروتئین‌ها، از طریق موتاسیون در ناحیه کد کنندهٔ ژن به گونه‌ای که ساختار جدید توسط آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T شناسایی گردند. نئواپی‌توپ‌های کد شده توسط پروتئین‌های موتانت، القا کنندهٔ اصلی پاسخ‌های اختصاصی تومور سلول‌های T می‌باشد.

Neonatal Fc receptor (FcRn). پذیرندهٔ Fc اختصاصی IgG که باعث انتقال IgG مادری از بین جفت و اپی‌تلیوم رودهٔ نوزاد می‌شود و در بالغین، موجب افزایش نیمه عمر طولانی مولکول‌های IgG در خون می‌شوند که این امر با ممانعت از تجزیه شدن آنتی‌بادی توسط فاگوسیت‌ها و

سلول‌های اندوتلیال صورت می‌گیرد.

Neonatal immunity. ایمنی هومورال غیرفعال در برابر عفونت‌ها که در چند ماه اول زندگی یعنی پیش از تکامل سیستم ایمنی در پستانداران وجود دارد. ایمنی در دوران نوزادی به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های مادری که از جفت عبور کرده و پیش از تولد وارد گردش خون جنین شده‌اند و نیز آنتی‌بادی‌های موجود در شیر که پس از بلع، از اپی‌تلیوم روده عبور کرده‌اند، ایجاد می‌گردد.

Neutrophil (PMN, polymorphonuclear leukocyte) نیز نامیده می‌شود). سلول فاگوسیتی که با داشتن هسته کروی چندقسمتی و گرانولهای سیتوپلاسمی پر از آنزیمهای تجزیه‌کننده مشخص می‌شود. PMNها فراوان‌ترین گلبول سفید در گردش هستند و سلول اصلی می‌باشند که پاسخهای التهابی حاد در برابر عفونتهای باکتریایی را میانجیگری می‌کنند.

Nitric oxide. مولکولی که طیف عملکرد وسیعی دارد و در ماکروفاژها به عنوان یک عامل میکروب‌کش قوی عمل می‌کند تا ارگانیسم‌های بلع‌شده را از بین ببرد.

Nitric oxide synthase. یکی از اعضای خانواده‌ای از آنزیم‌ها که ترکیب وازواکتیو و میکروب‌کش اکسیدنیتریک را از L ـ آرژی‌نین می‌سازد. ماکروفاژها پس از فعال‌شدن توسط محرک‌های میکروبی یا سایتوکاینی، نوع قابل القاء این آنزیم را بروز می‌دهند.

NOD Like receptors (NLRs). خانواده‌ای از پروتئین‌های سیتوزولی چند دومینی که PAMPها و DAMDهای سیتوپلاسمی را شناسایی کرده و سایر پروتئین‌ها را جهت تشکیل کمپلکس سیگنالینگ گردآوری می‌کنند.

Notch 1. یک پذیرنده سیگنالینگ سطح سلول که پس از اتصال لیگاند به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شود و بخش شکسته شده داخل سلولی به هسته مهاجرت کرده و بیان ژن‌ها را تنظیم می‌نماید. سیگنالینگ Notch 1 جهت متعهدشدن پیش‌سازهای سلول T به ردهٔ سلول $T\alpha\beta$ ضروری است.

Nuclear factor κB (NF-κB). خانواده‌ای از فاکتورهای نسخه‌برداری که شامل همودایمر یا هترودایمرهائی از پروتئین‌های همولوگ هستند که به پروتئین c-Rel شباهت دارند. پروتئین‌های NF-κB در نسخه‌برداری از بسیاری از ژن‌ها در هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اداپتیو نقش دارند.

Nuclear factor of activated T cells (NFAT) فاکتور نسخه‌برداری که برای بروز IL-2، IL-4 و TNF و سایر ژن‌های سایتوکاینی مورد نیاز است. چهار NFAT مختلف به وسیلهٔ ژن‌های متفاوتی کد می‌شوند: NFATp و NFATc در سلول‌های T وجود دارند. NFAT سیتوپلاسمی به وسیلهٔ دفسفوریلاسیون با واسطهٔ کالسی‌نورین و وابسته به کلسیم ـ کالمودولین فعال می‌شود و امکان می‌دهد تا NFAT به درون هسته حمل شود و معمولاً همراه با سایر فاکتورهای نسخه‌برداری نظیر AP-1 به توالی‌های اتصالی تکراری در نواحی تنظیمی ژن‌های IL-2، IL-4 و سایر ژنهای سایتوکاین‌ها اتصال می‌یابد.

Nude mouse. نژادی از موش‌ها که تکامل تیموس در آنها صورت نمی‌پذیرد و در نتیجه لنفوسیت‌های T و نیز فولیکول‌های موئی در آنها تشکیل نمی‌شوند. موش‌های nude از نظر تجربی برای تعیین نقش لنفوسیت‌های T در ایمنی و بیماری به کار می‌روند.

Oncofetal antigen. پروتئین‌هائی که بر سطح تعدادی از سلول‌های سرطانی و بافت‌های طبیعی در حال تکامل جنینی به فراوانی یافت می‌شوند ولی در بافت‌های بالغین بروز نمی‌کنند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی این پروتئین‌ها را غالباً برای تشخیص هیستوپاتولوژیک تومورها و نیز پیگیری رشد تومور در بیماران به کار می‌برند. CEA (CD66) و آلفافتوپروتئین دو آنتی‌ژن اونکوفتالی هستند که معمولاً در کارسینوم‌های خاصی یافت می‌شوند.

Opsonin. مولکولی که به سطح میکروب می‌چسبد و می‌تواند به وسیلهٔ پذیرنده‌های سطحی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مورد شناسائی قرار گیرد و کارائی فاگوسیتوز میکروب را افزایش دهد. اپسونین‌ها عبارتند از: آنتی‌بادی‌های IgG که به وسیلهٔ پذیرندهٔ $Fc\gamma$ بر سطح فاگوسیت‌ها مورد شناسائی قرار می‌گیرند و قطعات پروتئین‌های کمپلمان که به وسیلهٔ CR1 (CD35) و اینتگرین لکوسیتی Mac-1 شناسائی می‌شوند.

Opsonization. فرآیند اتصال اپسونین‌هائی نظیر IgG و قطعات کمپلمان به سطوح میکروبی که باعث هدف قرار گرفته‌شدن میکروب‌ها جهت فاگوسیتوز می‌گردد.

Oral tolerance. سرکوب پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی سیستمیک در برابر یک آنتی‌ژن که پس از تجویز خوراکی آن آنتی‌ژن به‌وجود می‌آید و ناشی از بی‌پاسخی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن یا تولید سایتوکاین‌های سرکوبگر ایمنی نظیر فاکتور تغییردهندهٔ رشد ـ β می‌باشد. تحمل خوراکی مکانیسم احتمالی برای جلوگیری از ایجاد پاسخ‌های ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های غذائی و باکتری‌های کومنسالی است که به طور طبیعی در مجرای درونی روده ساکن هستند.

P nucleotides. توالیهای نوکلئوتیدی تکراری کوتاه و وارونه‌ای در محل اتصالات VDJ در ژنهای بازآرایی شدهٔ Ig و TCR که بر اثر شکسته‌شدن متقارن حد واسط‌های DNA hairpin توسط RAG-1 و RAG-2 در جریان وقایع نوترکیبی سوماتیک تولید می‌شوند. نوکلئوتیدهای P در ایجاد تنوع الحاقی در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی شرکت می‌کنند.

paracrine factor. مولکولی که بر روی سلول‌های کاملاً نزدیک به سلولی که آن فاکتور را تولید کرده‌اند، اثر می‌گذارد. اکثر سایتوکاین‌ها به صورت پاراکرین عمل می‌کنند.

Passive immunity. نوعی ایمنی در برابر یک آنتی‌ژن که با انتقال آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های فرد ایمن در برابر آن آنتی‌ژن به فرد غیر ایمن به وجود می‌آید. گیرندهٔ چنین انتقالی در برابر آنتی‌ژن ایمن خواهد شد بدون اینکه برخورد قبلی با آنتی‌ژن داشته باشد یا در برابر آن آنتی‌ژن پاسخی داده باشد. نمونه‌ای از ایمنی غیرفعال، انتقال سرم‌های انسانی حاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای سموم میکروبی خاص یا سم مار به فرد غیر ایمن می‌باشد.

Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن ـ ساختارهای موجود در میکروارگانیسم‌ها و نه سلول‌های پستانداران (میزبان) هستند که به وسیله سیستم ایمنی ذاتی شناخته می‌شوند و آن را تحریک می‌نمایند؛ نظیر لیپوپلی‌ساکارید باکتری‌ها و RNA دورشته‌ای در ویروس‌ها.

Pathogenicity. توانائی یک میکروارگانیسم در ایجاد بیماری را گویند. مکانیسم‌های متعددی در بیماریزائی دخالت دارند که شامل تولید سموم، تحریک پاسخ‌های التهابی میزبان و ایجاد آشفتگی در متابولیسم میزبان می‌باشند.

Pattern recognition receptors. پذیرنده‌های سیگنالینگ سیستم ایمنی ذاتی که PAMPها و DAMPها را شناسایی کرده و بنابراین پاسخ‌های ایمنی ذاتی را فعال می‌کنند. مثال‌هایی از آنها شامل پذیرنده‌های شبه Toll (TLRs) و پذیرنده‌های شبه NOD است (NLRs).

PD-1. یک پذیرنده مهاری می‌باشد که مشابه مولکول CD28 در سطح سلول‌های T فعال شده بروز می‌کند و به PDL-1 یا PDL-2 از اعضای خانواده پروتئین B7 متصل می‌شوند که در سلول‌های مختلفی بروز می‌کنند. بیان PD-1 در سطح سلول‌های T در هنگام عفونت مزمن یا تومورها افزایش می‌یابد و بلوکه کردن PD-1 با آنتی‌بادی مونوکلونال پاسخ‌های ایمنی ضد تومور را افزایش می‌دهد.

Pentraxins. خانواده‌ای از پروتئین‌های پلاسمائی که پنج زیرواحد کروی یکسان دارند؛ به عنوان مثال می‌توان مادهٔ واکنش‌گر فاز حاد به نام پروتئین واکنش‌گر ـ C را نام برد.

Peptide-binding cleft. قسمتی از مولکول MHC که به پپتیدها متصل می‌شود تا آنها را به سلول‌های T عرضه کند. شکاف از یک جفت مارپیچ ـ آلفا ساخته شده است که بر روی سطحی متشکل از صفحهٔ چین‌خورده ـ β هشت رشته‌ای قرار گرفته است. واحدهای پلی‌مورفیک یعنی اسید آمینه‌هائی که در بین آلل‌های مختلف MHC، متفاوت هستند در درون یا پیرامون شکاف واقع شده‌اند.

Perforin. پروتئین تشکیل‌دهندهٔ حفره که به پروتئین C9 کمپلمان شباهت دارد و در گرانول‌های CTLها و سلول‌های NK به صورت مونومر یافت می‌شود. زمانی که مونومرهای پرفورین از گرانول‌های CTLهای

فعال‌شده یا سلول‌های NK رها می‌شوند، وارد سلول‌های هدف شده و منجر به مرگ آپوپتوتیک آنها می‌شود.

Periarteriolar lymphoid sheath (PALS). حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها که دور شریانچه‌های کوچک طحال در نزدیکی فولیکول‌های لنفاوی قرار گرفته‌اند. هر PALS تنها حاوی لنفوسیت‌های T می‌باشد که تقریباً دو سوم آنها $CD4^+$ و یک سوم بقیه $CD8^+$ هستند. در پاسخ‌های ایمنی هومورال نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، لنفوسیت‌های B موجود در ناحیهٔ تماس بین PALS و فولیکول‌ها فعال می‌شوند و سپس به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند تا مراکز زایگر را به وجود آورند.

Peripheral lymphoid organs and tissues. مجموعه‌های منظمی از لنفوسیت‌ها و سلول‌های کمکی شامل طحال، گره‌های لنفی و بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در آنها آغاز می‌شوند.

Peripheral tolerance. بی‌پاسخی فیزیولوژیک در برابر آنتی‌ژن‌های خودی که در بافت‌های محیطی وجود دارند ولی معمولاً در اندام‌های لنفاوی زایا یافت نمی‌شوند. تحمل محیطی بر اثر شناسائی آنتی‌ژن‌ها بدون وجود کمک‌محرک‌های لازم برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها یا تحریک پایدار و مکرر توسط این آنتی‌ژن‌های خودی به وجود می‌آید.

Peyer's patches. بافت لنفاوی سازمان‌یافته‌ای در لامینا پروپریای رودهٔ کوچک که پاسخ‌های ایمنی در برابر پاتوژن‌های روده و دیگر آنتی‌ژن‌های بلعیده شده آغاز می‌شوند. پلاک‌های پی‌یر به طور عمده از سلول‌های B و تعداد کمتری سلول‌های T و سلول‌های کمکی تشکیل شده‌اند که همگی به صورت فولیکول‌هائی شبیه به فولیکول‌های موجود در گره‌های لنفی و اغلب دارای مراکز زایگر سازمان یافته‌اند.

Phagocytosis. فرآیندی که از طریق آن سلول‌های خاص در سیستم ایمنی ذاتی شامل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها ذرات بزرگی (با قطر بیش از ۰/۵μm) نظیر میکروب‌های کامل را دربر می‌گیرند. سلول در طی یک فرآیند وابسته به انرژی و اسکلت سلولی و با استفاده از زوائدی از غشای پلاسمائی خود، ذره را احاطه می‌کند؛ این فرآیند منجر به تشکیل یک وزیکول درون سلولی به نام فاگوزوم می‌شود که حاوی ذرهٔ بلعیده شده می‌باشد.

Phagosome. وزیکول درون سلولی متصل به غشا که حاوی میکروب‌ها یا مواد ذره‌ای حاصل از محیط خارج سلولی می‌باشد. فاگوزوم‌ها در جریان فرآیند فاگوسیتوز تشکیل می‌شوند و ادغام آنها با سایر ساختمان‌های وزیکولی نظیر لیزوزوم‌ها منجر به تخریب آنزیمی مادهٔ بلعیده شده می‌گردد.

Phosphatase (protein phosphatase). آنزیمی که گروه‌های فسفات را از زنجیره‌های جانبی واحدهای اسید آمینه‌ای خاص پروتئین‌ها جدا می‌کند. پروتئین فسفاتازهای موجود در لنفوسیت‌ها نظیر CD45 یا کالسی‌نورین فعالیت مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال و فاکتورهای نسخه‌برداری مختلف را تنظیم می‌کنند. برخی از پروتئین فسفاتازها برای واحدهای فسفوتایروزین و بقیه برای واحدهای فسفوسرین و فسفوتره‌اونین ویژگی دارند.

Phospholipase Cγ (PLCγ). آنزیمی که ئیدرولیز فسفولیپید غشای پلاسمائی یعنی PIP_2 را تسریع می‌کند تا باعث تولید دو مولکول انتقال‌دهندهٔ سیگنال یعنی IP_3 و DAG شود. PLCγ با اتصال آنتی‌ژن به پذیرندهٔ آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌ها فعال می‌گردد.

Phytohemagglutinin (PHA). یک پروتئین اتصال‌یابنده به کربوئیدرات یا لکتین که به وسیلهٔ گیاهان تولید می‌شود و باعث اتصال متقاطع مولکولهای سطحی سلول T انسان یعنی پذیرندهٔ سلول T و در نتیجه فعال‌شدن پلی‌کلونال و آگلوتیناسیون سلول‌های T می‌گردد. PHA غالباً در ایمونولوژی تجربی به منظور مطالعهٔ فعال‌شدن سلول‌های T به کار می‌رود. در پزشکی بالینی، از PHA جهت ارزیابی عملکرد سلول‌های T بیمار یا القاء میتوز در سلول‌های T به منظور به دست‌آوردن اطلاعات کاریوتایپی استفاده می‌شود.

Plasmablast. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی در گردش که ممکن است پیش‌ساز پلاسما سل‌هایی باشند که در مغز استخوان یا سایر بافت‌ها ساکن می‌شوند.

Plasma cell. لنفوسیت B کاملاً تمایز یافته و ترشح‌کنندهٔ

آنتی‌بادی که دارای نمای هیستولوژیک مشخص یعنی شکل بیضی، هستهٔ خارجی و هالهٔ دور هسته‌ای می‌باشد.

Platelet-activating factor (PAF). میانجی لیپیدی مشتق از فسفولیپیدهای غشائی که در بسیاری از انواع سلول‌ها نظیر ماست‌سل‌ها و سلول‌های اندوتلیال یافت می‌شود. PAF می‌تواند باعث انقباض برونش‌ها و اتساع و نشت عروقی گردد و احتمالاً میانجی مهمی در آسم می‌باشد.

Polyclonal activators. عواملی که قادر هستند تا کلون‌های متعددی از لنفوسیت‌ها را بدون توجه به ویژگی‌های آنتی‌ژنی آنها فعال کنند. نمونه‌هائی از فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال عبارتند از آنتی‌بادی‌های ضد IgM برای سلول‌های B و آنتی‌بادی‌های ضد CD3، سوپر آنتی‌ژن‌های باکتریائی و PHA برای سلول‌های T.

Poly-Ig receptor. پذیرنده Fc بر سطح سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی که سبب انتقال IgA و IgM از بین سلول‌های اپی‌تلیال به مجرای درونی روده می‌شود.

Polymerase chain reaction (PCR). روش سریعی برای کپی‌برداری و تکثیر توالی‌های خاصی از DNA به طول بیش از ۱kb که به عنوان یک تکنیک تولیدی و تجزیه‌ای کاربرد وسیعی در تمام شاخه‌های بیولوژی مولکولی دارد. این روش مبتنی بر استفاده از پرایمرهای اولیگونوکلئوتیدی کوتاهی می‌باشد که مکمل توالی‌های انتهائی DNA مورد نظر هستند و شامل چرخه‌های تکراری ذوب، سردکردن و ساخت DNA می‌باشد.

Polymorphism. وجود دو یا چندین نوع مختلف از یک ژن خاص که فراوانی ثابتی در جمعیت دارند. هر یک از انواع یک ژن پلی‌مورفیک را یک آلل می‌نامند و هر فرد ممکن است دو آلل مختلف از یک ژن را داشته باشد که هر کدام از آنها از یکی از والدین به ارث می‌رسند. ژن‌های MHC پلی‌مورفیک‌ترین ژن‌های موجود در ژنوم پستانداران هستند.

Polyvalency. وجود چندین کپی یکسان از یک اپی‌توپ بر سطح یک مولکول آنتی‌ژن منفرد، سطح سلول یا ذره را گویند. آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی نظیر پلی‌ساکاریدهای کپسول باکتری‌ها اغلب می‌توانند لنفوسیت‌های B را بدون نیاز به سلول‌های T یاریگر فعال نمایند. به صورت مشابهی با **Multivalency** به کار می‌رود.

Positive selection. فرآیندی که در جریان آن سلول‌های T در حال تکامل در تیموس (تیموسیت‌ها) که TCRهای آنها به مولکول‌های MHC خودی متصل می‌شوند، از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در امان می‌مانند ولی تیموسیتهایی که پذیرنده‌های آنها نمی‌توانند مولکولهای MHC خودی را شناسایی کنند، بر اثر بی‌اعتنایی می‌میرند. گزینش مثبت این اطمینان را به وجود می‌آورد که سلولهای T بالغ محدود به MHC خودی هستند و سلولهای T $CD8^+$ برای کمپلکسهای پپتید همراه با مولکولهای MHC کلاس I و سلولهای T $CD4^+$ برای کمپلکسهای پپتید همراه با مولکولهای MHC کلاس II ویژگی دارند.

Pre-B cell. سلول B در حال تکامل که تنها در بافتهای خونساز یافت می‌شود و از نظر مرحلهٔ تکاملی با بروز زنجیره‌های سنگین $Ig\mu$ سیتوپلاسمی و زنجیره‌های سبک جانشین مشخص می‌گردد ولی زنجیره‌های سبک Ig وجود ندارند. پذیرنده‌های سلول pre-B از زنجیره‌های μ و زنجیره‌های سبک جانشین تشکیل یافته‌اند و سیگنالهایی مخابره می‌کنند که باعث بلوغ سلول pre-B به سلول B نابالغ می‌شوند.

Pre-B cell receptor. پذیرندهٔ سطحی لنفوسیتهای B در حال تکامل در مرحلهٔ سلول pre-B که شامل زنجیره‌های سنگین $Ig\mu$ و زنجیره‌های سبک جانشین ثابت می‌باشد. پذیرندهٔ سلول pre-B با پروتئین‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ همراه است تا کمپلکس پذیرندهٔ سلول pre-B را به وجود آورد. پذیرنده‌های سلول pre-B برای تحریک تکثیر و ادامهٔ بلوغ سلول B در حال تکامل مورد نیاز هستند و هم‌چنین به عنوان یک نقطه کنترل برای بازآرایی VDJ زنجیره سنگین μ کارآمد محسوب می‌شود. معلوم نیست که آیا پذیرندهٔ سلول pre-B به لیگاند اختصاصی متصل می‌شود یا نه.

Pre-T cell. لنفوسیت T در حال تکامل در تیموس که از نظر مرحلهٔ تکاملی با بروز زنجیرهٔ β TCR مشخص می‌شود، در عین حال که فاقد زنجیرهٔ α یا CD4 یا CD8 می‌باشد. در سلولهای pre-T زنجیرهٔ β TCR به عنوان

بخشی از پذیرندهٔ سلول pre-T در سطح سلول بروز می‌کند.

Pre-T cell receptor. پذیرنده‌ای که بر سطح سلولهای pre-T بروز می‌کند و شامل زنجیرهٔ β TCR و پروتئین ثابت pre-Tα می‌باشد. این پذیرنده به مولکولهای CD3 و ζ متصل می‌شود تا کمپلکس پذیرندهٔ سلول pre-T را به وجود آورد. عملکرد این کمپلکس شبیه به کمپلکس پذیرندهٔ سلول pre-B در تکامل سلولهای B است؛ یعنی سیگنالهایی مخابره می‌کند که باعث تکثیر بیشتر، بازآرایی ژنهای پذیرندهٔ آنتی‌ژنی و سایر وقایع تکاملی می‌گردند. معلوم نیست که آیا پذیرندهٔ سلول pre-T به لیگاند اختصاصی متصل می‌شود یا نه.

Pre-Tα. پروتئین درون غشایی ثابتی با یک دومن شبه ـ Ig خارج سلولی که در سلولهای pre-T به زنجیره‌های TCR β متصل می‌شود تا پذیرندهٔ سلول pre-T را به وجود آورد.

Primary immune response. پاسخ ایمنی آداپتیوی که پس از نخستین برخورد با یک آنتی‌ژن بیگانه در یک فرد به وجود می‌آید. در مقایسه با پاسخهایی که پس از برخورد دوم یا برخوردهای بعدی ایجاد می‌شوند، پاسخهای ایمنی اولیه از سرعت نسبتاً پایین و شدت کمتری برخوردار هستند.

Primary immunodeficiency. **نقص ایمنی مادرزادی** را ببینید.

Pro-B cell. سلول B در حال تکامل در مغز استخوان که نخستین سلولی است که برای تولید ردهٔ لنفوسیت B متعهد شده است. سلولهای pro-B، Ig تولید نمی‌کنند ولی برای تشخیص آنها از سایر سلولهای نابالغ می‌توان از بروز مولکولهای سطحی محدود به ردهٔ B نظیر CD19 و CD10 استفاده کرد.

Pro-T cell. سلول T در حال تکامل در ناحیهٔ قشری تیموس که به تازگی از مغز استخوان به آنجا منتقل شده است و TCRها، CD3، زنجیره‌های ζ یا مولکولهای CD4 یا CD8 را بروز نمی‌دهد. سلولهای pro-T را تیموسیتهای دوگانه منفی نیز می‌نامند.

Professional antigen-presenting cells (professional APCs). APCها برای لنفوسیتهای T یاریگر که شامل سلولهای دندریتی، فاگوسیتهای تک‌هسته‌ای و لنفوسیتهای B هستند و قادر به عرضهٔ مولکولهای MHC کلاس II و کمک‌محرکها می‌باشند. مهمترین APCهای حرفه‌ای برای آغاز پاسخهای اولیه سلول T، سلولهای دندریتی هستند.

Programmed cell death. **آپوپتوز** را ببینید.

Promoter. توالی از DNA که بلافاصله در کنارهٔ ۵′ ناحیهٔ آغاز نسخه‌برداری یک ژن قرار دارد که پروتئینهای آغازگر نسخه‌برداری به آن متصل می‌شوند. اصطلاح **پروموتر** اغلب برای توصیف ناحیهٔ تنظیمی کامل ۵′ یک ژن بکار می‌رود که شامل تشدیدکننده‌ها (enhancers) نیز می‌باشد، تشدیدکننده‌ها توالیهای دیگری هستند که به فاکتورهای نسخه‌برداری متصل شده و از طریق واکنش متقابل با کمپلکس نسخه‌برداری اصلی، باعث افزایش سرعت آغاز نسخه‌برداری می‌شوند. سایر تشدیدکننده‌ها ممکن است در فاصلهٔ بسیار دورتری از پروموتر یعنی در کنارهٔ ۵′، اینترون‌ها یا کنارهٔ ۳′ ژن واقع شده باشند.

Prostaglandins. گروهی از میانجی‌های التهابی لیپیدی مشتق شده از اسید آراشیدونیک که در بسیاری از انواع سلولها از طریق مسیر سیکلواکسیژناز تولید می‌شوند. که دارای عملکردهای اتساع‌دهندهٔ عروق و منقبض‌کننده برونش‌ها و کموتاکتیک هستند. پروستاگلاندین‌های ساخته شده توسط ماست‌سل‌ها واسطه‌های مهم واکنش‌های آلرژیک هستند.

Proteasome. کمپلکس آنزیمی چند پروتئینی بزرگی که فعالیت پروتئولیتیک گسترده‌ای دارد و در سیتوپلاسم اکثر سلولها یافت می‌شود و پروتئینهای سیتوزولی را به پپتیدهایی تبدیل می‌کند که به مولکولهای MHC کلاس I متصل می‌شوند. پروتئینها پس از اتصال کووالان به مولکولهای یوبی‌کوئیتین، مورد هدف تجزیهٔ پروتئازومی قرار می‌گیرند.

Protein kinase C (PKC). هر یک از ایزوفورم‌های مختلف آنزیمی که باعث فسفریله‌شدن واحدهای سرین و تره‌اونین در سوبستراهای پروتئینی بسیار مختلف می‌شود و در نتیجه مسیرهای انتقال سیگنال متنوعی را تحریک نموده و منجر به فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری می‌گردد. در لنفوسیتهای T و B، PKC به

وسیلهٔ DAG فعال می‌شود که خود در پاسخ به اشغال پذیرنده‌های آنتی‌ژنی تولید شده است.

Protein tyrosine kinases (PTKs). آنزیمهایی که باعث فسفریله‌شدن واحدهای تایروزین در پروتئینها می‌شوند و در نتیجه واکنشهای متقابل وابسته به فسفوتایروزین در پروتئینها را تشدید می‌کنند. PTKها در مسیرهای انتقال سیگنال متعددی در سلولهای سیستم ایمنی دخالت دارند.

Protozoa. ارگانیسم‌های یوکاریوت تک‌سلولی پیچیده‌ای هستند که بسیاری از آنها انگلهای انسان بوده و بیماری ایجاد می‌کنند. نمونه‌هایی از پروتوزوئرهای بیماریزا عبارتند از: ***آنتامبا هیستولیتیکا*** که دیسانتری آمیبی ایجاد می‌کند؛ **پلاسمودیوم** که عامل ایجادکنندهٔ مالاریا است؛ و ***لیشمانیا*** که لیشمانیوز ایجاد می‌نماید. پروتوزوئرها هر دو دسته پاسخهای ایمنی ذاتی و آداپتیو را تحریک می‌کنند. تهیهٔ واکسن مؤثر بر علیه این ارگانیسم‌ها با مشکلات فراوانی روبرو شده است.

Provirus. یک کپی DNA از ژنوم رتروویروس که وارد ژنوم سلول میزبان می‌شود و به این ترتیب ژنهای ویروسی نسخه‌برداری شده و ژنوم ویروس دوباره ساخته می‌شود. پروویروسهای HIV می‌توانند مدتهای طولانی غیرفعال باقی بمانند و در نتیجه نشان‌دهندهٔ شکل نهفته‌ای از عفونت HIV هستند که قابل دسترسی به روندهای دفاعی ایمونولوژیک نمی‌باشند.

Purified antigen (subunit) vaccine. واکسنی که از آنتی‌ژنهای خالص‌شده یا زیرواحدهای میکروبها ساخته شده است. نمونه‌هایی از این نوع واکسن عبارتند از: توکسوئیدهای دیفتری و کزاز، واکسنهای پلی‌ساکاریدی پنوموکوک و *هموفیلوس انفلوانزا*، و واکسنهای پلی‌پپتیدی خالص شده بر علیه هپاتیت B و ویروس انفلوانزا. واکسنهای آنتی‌ژن خالص‌شده پاسخهای آنتی‌بادی و سلول T یاریگر را تحریک می‌کنند ولی قادر به ایجاد پاسخهای CTL نیستند.

Pyogenic bacteria. باکتریهایی نظیر استافیلوکوکها و استرپتوکوکهای گرم مثبت که پاسخهای التهابی غنی از لکوسیتهای پلی‌مورفونوکلئر (در نتیجه چرک) ایجاد می‌کنند. پاسخهای آنتی‌بادی در برابر این باکتریها، کارایی مکانیسم‌های اجرایی ایمنی ذاتی را تا حدود زیادی افزایش می‌دهند تا سبب ریشه‌کنی عفونتها شوند.

Pyroptosis. نوعی از مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک است که با فعال‌شدن اینفلامازوم کاسپاز ۱، تورم سلول، از دست رفتن یکپارچگی غشای پلاسمایی و آزادشدن مدیاتورهای التهابی نظیر IL1-α مشخص می‌گردد. پیروپتوز باعث مرگ میکروب‌هایی می‌شود که به سیتوزول دست یافته‌اند و همچنین باعث پاکسازی باکتری‌ها از طریق ایجاد التهاب می‌شود اما همچنین به بروز شوک سپتیک نیز کمک می‌کند.

Radioimmunoassay. یک روش ایمونولوژیک بسیار حساس و اختصاصی برای تعیین غلظت یک آنتی‌ژن در محلول که با استفاده از آنتی‌بادی نشاندار با مادهٔ رادیواکتیو که برای آنتی‌ژن ویژگی دارد، انجام می‌پذیرد. معمولاً، دو آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنتی‌بادی اول غیرنشاندار است ولی به فاز جامد چسبیده است به طوری که به آنتی‌ژنی که غلظت آن باید تعیین شود، اتصال یافته و آن را ثابت می‌کند. مقدار آنتی‌بادی نشاندار دوم که به آنتی‌ژن ثابت متصل می‌شود، بستگی به غلظت آنتی‌ژن در محلول مورد آزمایش دارد که با استفاده از شمارشگرهای تخریب رادیواکتیو تعیین می‌گردد.

Rapamycin. یک داروی سرکوبگر ایمنی (سیرولیموس نیز نامیده می‌شود) که در بالین برای جلوگیری از رد آلوگرافت انجام می‌شود. راپامایسین فعال‌شدن پروتئینی به نام هدف مولکولی راپامایسین (mTOR) را مهار می‌کند که یک مولکول مهم سیگنالینگ در انواع مسیرهای رشد سلولی و متابولیسم مانند مسیرهای مورد نیاز جهت تکثیر سلول T به واسطه اینترلوکین ۲ است.

Ras. یکی از اعضای خانوادهٔ پروتئینهای ۲۱ کیلودالتونی اتصال یابنده به نوکلئوتید گوانین که فعالیت GTPase داخلی دارد و در مسیرهای انتقال سیگنال مختلف در انواع سلولها شرکت می‌کند. ژنهای ***ras*** موتاسیون یافته با تغییر شکل سرطانی همراه هستند. در جریان فعال‌شدن سلول T، Ras توسط پروتئینهای آداپتور فسفریله‌شده در واحدهای تایروزین خود، به طرف غشای پلاسمایی

فراخوانده می‌شود و در آنها به وسیلهٔ فاکتورهای مبادله کنندهٔ GDP-GTP فعال می‌گردد. سپس GTP.Ras آبشار MAP کیناز را فعال می‌کند و منجر به بروز ژن *fos* و تشکیل فاکتور نسخه‌برداری AP-1 می‌شود.

Reactive oxygen species (ROS). واسطه‌های فعال اکسیژن شامل آنیون سوپراکسید، رادیکال ئیدروکسیل و پراکسید ئیدروژن که در فاگوسیتهای فعال‌شده تولید می‌شوند. فاگوسیتها از ROS جهت تولید اکسیدهای هالوژن استفاده می‌کنند که باعث آسیب به باکتریهای بلعیده‌شده می‌شوند. ROS ممکن است از سلولها رها شوند و پاسخهای التهابی را افزایش دهند یا آسیب بافتی ایجاد کنند.

Reagin. آنتی‌بادی IgE که واکنش ازدیاد حساسیت زودرس را میانجیگری می‌کند.

Receptor editing. فرآیندی که از طریق آن تعدادی از سلولهای B نابالغ که آنتی‌ژنهای خودی را در مغز استخوان شناسایی می‌کنند، جهت تغییر ویژگیهای Ig خود برانگیخته می‌شوند. ویرایش پذیرنده شامل فعال‌شدن ژنهای RAG، نوترکیبی‌های VJ بیشتر در زنجیرهٔ سبک و تولید زنجیرهٔ سبک Ig جدید می‌باشد که امکان می‌دهد تا سلول پذیرندهٔ Ig متفاوتی را بروز دهد که خود واکنش‌گر نمی‌باشد.

Recombination-activating gene 1 and 2 (RAG1 and RAG2). ژنهای کدکنندهٔ پروتئینهای RAG1 و RAG2 که اجزاء مختص لنفوسیت ریکامبیناز V(D)J می‌باشند و در سلولهای B و T در حال تکامل بروز می‌کنند. پروتئینهای RAG به توالیهای شناسایی‌کنندهٔ نوترکیبی متصل می‌شوند و در وقایع نوترکیبی DNA که منجر به تشکیل ژنهای Ig و TCR کارا می‌گردند، نقش اساسی ایفاء می‌کنند. بنابراین پروتئینهای RAG برای بروز پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و نیز بلوغ لنفوسیتهای B و T مورد نیاز هستند.

Recombination signal sequences. توالیهای DNA خاصی که در نزدیکی قطعات V، D و J در لوکوسهای پذیرندهٔ آنتی‌ژنی یافت می‌شوند و توسط جزء RAG-1/RAG-2 ریکامبیناز V(D)J مورد شناسایی قرار می‌گیرند. توالیهای شناخت شامل قطعه‌ای از هفت نوکلئوتید کاملاً محافظت‌شده به نام هپتامر هستند که در مجاورت توالیهای کدکنندهٔ V، D یا J قرار گرفته‌اند و به دنبال آنها قطعهٔ بینابینی متشکل از ۱۲ یا ۲۳ نوکلئوتید محافظت‌نشده و سپس قطعه‌ای از ۹ نوکلئوتید کاملاً محافظت‌شده به نام نانومر واقع شده‌اند.

Red pulp. ساختمان آناتومیکی و عملکردی طحال شامل سینوزوئیدهای عروقی می‌باشد که در بین آنها تعداد زیادی از گلبولهای قرمز، ماکروفاژها، سلولهای دندریتی، لنفوسیتهای پراکنده و پلاسماسلها قرار گرفته‌اند. ماکروفاژهای پولپ قرمز باعث پاکسازی میکروبها و سایر ذرات بیگانه و نیز گلبولهای قرمز آسیب دیده از خون می‌شوند.

Regulatory T cells. جمعیتی از سلولهای T که فعال‌شدن سایر سلولهای T را مهار می‌کند و در حفظ تحمل محیطی نسبت به آنتی‌ژنهای خودی نقش ضروری دارد. اکثر سلولهای T تنظیمی، $CD4^+$ هستند و زنجیره α (CD25) از پذیرنده IL-2، CTL-4 و فاکتور نسخه‌برداری $Fox\ P_3$ را بارز می‌کنند.

Respiratory burst. فرآیندی که از طریق آن واسطه‌های فعال اکسیژن نظیر آنیون سوپراکسید، رادیکال ئیدروکسیل و پراکسید ئیدروژن در نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شوند. انفجار تنفسی به وسیلهٔ آنزیم اکسیداز فاگوسیتی میانجیگری می‌شود و معمولاً به وسیلهٔ میانجی‌های التهابی نظیر سایتوکاین‌های IFN-γ و TNF یا به وسیلهٔ فرآورده‌های باکتریایی مانند LPS آغاز می‌گردد.

Reverse transcriptase. آنزیمی که به وسیلهٔ رتروویروسهایی نظیر HIV کد می‌شود و باعث ساخته‌شدن یک کپی DNA از الگوی RNA ژنومی ویروس می‌گردد. نسخه‌بردار معکوس خالص‌شده را به طور وسیعی در تحقیقات بیولوژی مولکولی به منظور کلون‌کردن DNAهای مکمل کدکنندهٔ ژن مورد نظر از RNA پیامبر بکار می‌برند. از مهارکننده‌های نسخه‌بردار معکوس به عنوان داروهایی جهت درمان عفونت HIV-1 استفاده به عمل می‌آید.

Rh blood group antigens. سیستم پیچیده‌ای از

آلوآنتی‌ژنهای پروتئینی که در روی غشای گلبولهای قرمز خون بارز می‌شوند و سبب واکنشهای انتقال خون و بیماری همولیتیک نوزادان می‌گردند. مهمترین آنتی‌ژن Rh از نظر بالینی، D می‌باشد.

Rheumatoid arthritis. بیماری خودایمنی که عمدتاً با آسیب التهابی به مفاصل و گاهی التهاب رگهای خونی، ریه‌ها و سایر بافتها مشخص می‌شود. سلولهای T $CD4^+$، لنفوسیتهای B و پلاسماسل‌ها در پوشش مفاصل ملتهب (سینوویوم) یافت می‌شوند و سایتوکاینهای پیش‌التهابی متعددی مانند IL-1 و TNF را می‌توان در مایع سینوویال (مفصلی) یافت.

RIG-Like receptors (RLRs). پذیرنده‌های سیتوزولی سیستم ایمنی ذاتی که RNA ویروسی را شناسایی کرده و تولید اینترفرون‌های نوع I را القاء می‌کنند. دو نوع بهتر شناخته شدهٔ RLRها (retinoid RIG-1 (acid-inducible gene I و MDA5 (melanoma diffrentiation-associated genes) هستند.

RORγT (retinoid-related orphan receptory γ T). یک فاکتور نسخه‌برداری بیان شده و مورد نیاز برای تمایز سلول‌های T_H17 و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی نوع ۳ می‌باشد.

Scavenger receptors. خانواده‌ای از پذیرنده‌های سطحی سلول در ماکروفاژها که در ابتدا به عنوان پذیرنده‌هایی که باعث اندوسیتوز ذرات لیپوپروتئین با دانسیتهٔ پایین اکسیدشده یا استیله‌شده می‌شوند، شناخته شده‌اند ولی می‌توانند به تعدادی از میکروبها نیز متصل شده و باعث فاگوسیتوز آنها شوند.

SCID mouse. نژاد موشی فاقد سلولهای B و T که به دلیل مهار اولیه در تکامل این سلولها از پیش‌سازهای مغز استخوان به وجود می‌آید. در موشهای SCID، موتاسیون در یکی از اجزاء آنزیم پروتئین کیناز وابسته به DNA وجود دارد که برای ترمیم شکستگی‌های DNA دورشته‌ای مورد نیاز می‌باشد. نقص این آنزیم منجر به الحاق غیرطبیعی قطعات ژنی Ig و TCR در جریان نوترکیبی و در نتیجه عدم توانایی در بروز پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌گردد.

Secondary immune response. پاسخ ایمنی آداپتیوی که پس از برخورد دوم با یک آنتی‌ژن به وجود می‌آید. در مقایسه با پاسخ ایمنی اولیه که پس از نخستین برخورد با آنتی‌ژن اتفاق می‌افتد، پاسخ ایمنی ثانویه با داشتن سرعت و شدت بیشتر مشخص می‌شود.

Secondary immunodeficiency. **نقص ایمنی اکتسابی** را ببینید.

Second-set rejection. رد آلوگرافت در فردی که از قبل در برابر آلوآنتی‌ژنهای بافت‌دهنده حساس شده است که علت آن دریافت پیوند یا خون از همان دهنده می‌باشد. برخلاف رد مرحلهٔ اول که در فردی اتفاق می‌افتد که از قبل در برابر آلوآنتی‌ژنهای دهنده حساس نشده است، رد مرحلهٔ دوم سریع بوده و در عرض ۲ تا ۳ روز اتفاق می‌افتد که دلیل آن وجود خاطرهٔ ایمونولوژیک می‌باشد.

Secretory component. قسمتی از دومن خارج سلولی پذیرندهٔ پلی ـ Ig که بر اثر تجزیهٔ پروتئولیتیک حاصل شده است و در ترشحات مخاطی، همچنان متصل به مولکول IgA باقی می‌ماند.

Selectin. یکی از سه پروتئین مختلف اتصال‌یابنده به کربوئیدرات که از نظر ساختمانی وابسته به هم هستند و باعث چسبندگی لکوسیتها به سلولهای اندوتلیال می‌شوند. هر یک از مولکولهای سلکتین به صورت زنجیرهٔ منفرد گلیکوپروتئینی درون غشایی می‌باشند که واحد ساختمانی یکسانی به نام دومن لکتینی وابسته به کلسیم خارج سلولی دارند. سلکتین‌ها عبارتند از: سلکتین ـ L (CD62L) بر سطح لکوسیتها، سلکتین ـ P (CD62P) بر سطح پلاکتها و اندوتلیوم فعال‌شده، و سلکتین ـ E (CD62E) بر سطح اندوتلیوم فعال‌شده.

Selective immunoglobulin deficiency. نقایص ایمنی که با فقدان یک یا چندین کلاس یا زیرکلاس Ig مشخص می‌شوند. نقص انتخابی IgA شایعترین نقص انتخابی Ig می‌باشد و نقایص IgG3 و IgG2 در مرحلهٔ بعد قرار دارند. بیماران مبتلا به این بیماریها ممکن است در معرض خطر ابتلا به عفونتهای باکتریایی باشند یا حالت کاملاً طبیعی داشته باشند.

Self MHC restriction. محدودیت سلول‌های T برای شناسایی آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط مولکول‌های MHC که سلول T در طول بلوغ در تیموس با آن مواجه

می‌شود.

Self-tolerance. بی‌پاسخی سیستم ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژنهای خودی که تا حدود زیادی ناشی از غیرفعال‌شدن یا مرگ لنفوسیتهای خود واکنش‌گراست و بر اثر برخورد با آنتی‌ژنهای خودی به‌وجود می‌آید. تحمل به خود، ویژگی اصلی سیستم ایمنی طبیعی است و شکست تحمل به خود منجر به بیماریهای خودایمن می‌گردد.

Septic shock. عارضهٔ غالباً کشنده عفونت حاد با باکتریهای گرم منفی که با انتشار آنها به جریان خون (سپسیس) همراه است و با کلاپس عروقی، انعقاد داخل عروقی منتشر و ناهنجاریهای متابولیک مشخص می‌شود. این سندرم به علت اثرات اجزاء دیواره باکتری مانند LPS یا پپتیدوگلیکان‌ها ایجاد می‌شود که به TLRهای روی انواع مختلف سلول‌ها متصل شده و بیان سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF و IL-12 را افزایش می‌دهد.

Seroconversion. تولید آنتی‌بادیهای قابل ردیابی در سرم با ویژگی برای یک میکروارگانیسم که در جریان سیر یک عفونت یا در پاسخ به ایمونیزاسیون صورت می‌گیرد.

Serology. مطالعهٔ آنتی‌بادیهای خونی (سرمی) و واکنش آنها با آنتی‌ژنها. اصطلاح **سرولوژی** را غالباً در مورد تشخیص بیماریهای عفونی از طریق ردیابی آنتی‌بادیهای اختصاصی میکروب در سرم بکار می‌برند.

Serotype. زیرردهٔ آنتی‌ژنیکی متفاوتی از یک گونه از ارگانیسم‌های عفونی که با آزمونهای سرولوژیک (یعنی آنتی‌بادی سرمی) می‌توان آنها را از بقیهٔ زیرردهها تشخیص داد. پاسخهای ایمنی هومورال در برابر یک سروتایپ میکروبی (نظیر ویروس انفلوانزا) باعث محافظت در برابر سروتایپ دیگر نمی‌شوند.

Serum. مایع عاری از سلول که با لخته‌شدن خون یا پلاسما جدا می‌شود. آنتی‌بادیهای خونی در فراکسیون سرمی یافت می‌شوند.

Serum amyloid A (SAA). یک پروتئین فاز حاد که غلظت سرمی آن در جریان عفونت و التهاب افزایش قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کند و دلیل آن القاء ساخت این پروتئین توسط IL-1 و TNF در کبد می‌باشد. SAA کموتاکسی لکوسیتها، فاگوسیتوز و چسبندگی به سلولهای اندوتلیال را فعال می‌کند.

Serum sickness. بیماریی که در اثر تزریق دوزهای بالای یک آنتی‌ژن پروتئینی به درون خون ایجاد می‌شود و با رسوب کمپلکسهای آنتی‌ژن - آنتی‌بادی (ایمنی) در دیوارهٔ رگهای خونی به ویژه در کلیه‌ها و مفاصل مشخص می‌گردد. رسوب کمپلکس ایمنی منجر به فعال‌شدن کمپلمان و فراخوانی لکوسیتها و در نتیجه‌گلومرولونفریت و آرتریت می‌شود. بیماری سرم ابتدا در بیمارانی شناخته شد که تحت تزریقات سرم حاوی آنتی‌بادیهای آنتی‌توکسین دیفتری قرار گرفته بودند تا جلوی بروز دیفتری گرفته شود.

Severe combined immunodeficiency (SCID). بیماریهای نقص ایمنی که در آنها لنفوسیتهای B و T تکامل نمی‌یابند یا عملکرد مناسبی ندارند و در نتیجه اختلال در ایمنی هومورال و سلولی هر دو وجود دارد. کودکان مبتلا به SCID معمولاً در نخستین سال زندگی به عفونتها مبتلا می‌شوند و بر اثر همین عفونتها می‌میرند مگر اینکه نقص ایمنی درمان شود. SCID علل ژنتیکی متعددی دارد.

Shwartzman reaction. مدل تجربی اثرات پاتولوژیک LPS باکتریایی و TNF که برای ایجاد آن در خرگوش، دو تزریق داخل وریدی LPS به فاصلهٔ ۲۴ ساعت صورت می‌گیرد. بعد از تزریق دوم، خرگوش از انعقاد داخل عروقی منتشر و انسداد رگهای خونی کوچک به وسیلهٔ نوتروفیلها و پلاکتها رنج می‌برد.

Signal transducer and activator of transcription (STAT). یکی از اعضای خانواده‌ای از پروتئینها که در پاسخ به اتصال سایتوکاینها به پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و نوع II، به عنوان مولکولهای سیگنال دهنده و فاکتورهای نسخه‌برداری عمل می‌کنند. STATها در سیتوزول سلولها به صورت مونومرهای غیرفعال یافت می‌شوند و پس از اتصال متقاطع پذیرنده‌های سایتوکاینی، به طرف انتهاهای سیتوپلاسمی آنها فراخوانده می‌شوند و در آنجا توسط JAKها تایروزین فسفریله می‌گردند. پروتئینهای STAT فسفریله‌شده، تشکیل دایمر داده و به طرف هسته حرکت می‌کنند و در آنجا به توالیهای خاصی در نواحی پروموتر ژنهای

مختلف متصل می‌شوند و نسخه‌برداری از آنها را تحریک می‌کنند. سایتوکاینهای مختلف، STATهای متفاوتی را فعال می‌نمایند.

Single chain varible fragment (single chain Fv). یک پلی‌پپتید مهندسی ژنتیک شده است که شامل هر دو دومین متغیر زنجیرهٔ سبک و سنگین Ig است و برای شکل‌دهی ناحیهٔ اتصالی آنتی‌بادی با اختصاصیت مشخص طراحی شده و نیز برای مصارف تحقیقاتی و یا به عنوان ناحیهٔ اتصالی به آنتی‌ژن‌های توموری در پذیرنده‌های کایمریک آنتی‌ژن (CAR) به کار می‌روند.

Single-positive thymocyte. پیش‌ساز سلول T در حال تکامل در تیموس که یکی از مولکولهای CD4 یا CD8 ولی نه هر دو آنها را بروز می‌دهد. تیموسیتهای یگانه مثبت به طور عمده در ناحیهٔ مرکزی یافت می‌شوند و بر اثر تکامل از مرحلهٔ دوگانه مثبت تیموسیتها که هر دو مولکول CD4 و CD8 را بروز می‌دهند، حاصل شده‌اند.

Smallpox. آبله بیماریی که به وسیلهٔ ویروس واریولا ایجاد می‌شود. آبله نخستین بیماری عفونی است که با واکسیناسیون قابل پیشگیری بوده است و نیز نخستین بیماری است که با اجرای برنامهٔ جهانی واکسیناسیون به طور کامل ریشه‌کن شده است.

Somatic hypermutation. موتاسیون‌های نقطه‌ای فراوانی که در زنجیره‌های سنگین و سبک Ig در سلولهای B مراکز زایگر در پاسخ به سیگنال‌های حاصل از سلول‌های T_{FH} اتفاق می‌افتند. موتاسیون‌هایی که باعث افزایش میل پیوندی آنتی‌بادیها برای آنتی‌ژن شوند، سبب بقای انتخابی سلولهای B تولیدکنندهٔ آن آنتی‌بادیها و در نتیجه بلوغ میل پیوندی پاسخ ایمنی هومورال می‌شوند.

Somatic recombination. فرآیند نوترکیبی DNA که در جریان آن ژنهای عملکردی کدکنندهٔ نواحی متغیر پذیرنده‌های آنتی‌ژنی در حین تکامل لنفوسیتها به‌وجود می‌آیند. تعداد بسیار کمی از توالیهای DNA به ارث رسیده یا ژرم‌لاین که در ابتدا دور از هم قرار گرفته بودند، بر اثر حذف آنزیمی توالیهای بینابینی و اتصال مجدد در کنار همدیگر قرار می‌گیرند. این فرآیند تنها در لنفوسیتهای B یا T در حال تکامل به واسطه پروتئین‌های RAG1 و RAG2 انجام می‌شود. این فرآیند را نیز **نوترکیبی (VDJ)** می‌نامند.

Specificity. یکی از خواص اصلی سیستم ایمنی آداپتیو یعنی پاسخهای ایمنی در برابر آنتی‌ژنهای مختلف یا قطعات کوچکی از آنتی‌ژنهای ماکرومولکولی به وجود می‌آیند و قادر به تشخیص آنها از همدیگر می‌باشند. این ویژگی دقیق مربوط به پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیتها است که می‌توانند به یک مولکول متصل شوند ولی قادر به اتصال به مولکول دیگری که تفاوتهای ساختمانی جزئی با مولکول اول دارد، نمی‌باشند.

Spleen. اندام لنفاوی ثانویه‌ای که در قسمت چپ و بالای شکم قرار دارد. طحال، جایگاه اصلی است که پاسخهای ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژنهای با منشأ خونی به وجود می‌آید. پولپ قرمز طحال شامل سینوزوئیدهای عروقی پر از خون می‌باشد که با لایه‌ای از فاگوسیتهای فعال پوشیده شده‌اند و آنتی‌ژنهای اپسونیزه‌شده و گلبولهای قرمز آسیب‌دیده را می‌بلعند. پولپ سفید طحال شامل لنفوسیتها و فولیکولهای لنفاوی است که سلولهای B در آنجا فعال می‌شوند.

Src Family kinases. خانواده‌ای از پروتئین‌های تیروزین کیناز است که با تیروزین کینازهای Src که در سلول‌های ایمنی حضور دارند و سیگنال‌رسانی پایین‌دست را از طریق فسفوریلاسیون تیروزین‌های موجود در موتیف ITAM را در پاسخ‌های ایمنی آغاز می‌کنند، هومولوژی دارند. Lck یک کیناز برجستهٔ خانوادهٔ Src در سلول‌های T و Lyn در سلول‌های B می‌باشند.

Src homology 2 (SH2) domain. دومن ساختاری سه‌بعدی به طول تقریبی ۱۰۰ اسید آمینه که در بسیاری از پروتئینهای سیگنال‌دهنده یافت می‌شود و از طریق اتصال به فسفوتایروزین‌ها، امکان واکنشهای متقابل غیرکووالان اختصاصی با سایر پروتئینها را فراهم می‌کند. هر دومن SH2 ویژگی اتصالی منحصر بفردی دارد که به وسیلهٔ اسید آمینه‌های مجاور فسفوتایروزین بر سطح پروتئین هدف مشخص می‌شود. پروتئینهای متعددی در وقایع انتقال سیگنال اولیه در لنفوسیتهای T و B دخالت دارند که از طریق دومنهای SH2 با همدیگر وارد واکنش می‌شوند.

Src homology 3 (SH3) domain. دومن ساختاری سه‌بعدی به طول تقریبی ۶۰ اسید آمینه که در بسیاری از پروتئینهای انتقال‌دهندهٔ سیگنال یافت می‌شود و اتصال بین پروتئینها را برقرار می‌کند. دومنهای SH3 به واحدهای پرولین متصل می‌شوند و به طور هماهنگ با دومنهای SH2 همان پروتئین عمل می‌کنند. برای نمونه، فاکتور مبادله کنندهٔ نوکلئوتید گوانین برای Ras یعنی Sos دارای هر دو دومن SH2 و SH3 می‌باشد و هر دو در اتصال Sos به پروتئین آداپتور Grb-2 شرکت می‌کنند.

Stem cell. سلول تمایزنیافته‌ای که به طور پیوسته تقسیم می‌شود و سلولهای بنیادی بیشتر و نیز سلولهای رده‌های مختلف را به وجود می‌آورد. برای نمونه، تمام سلولهای خونی از یک سلول بنیادی خونساز مشترک منشأ می‌گیرند.

STING (stimulator of IFN Genes). پروتئین آداپتوری است که در غشای شبکه اندوپلاسمی قرار دارد و از طریق حسگرهای سیتوپلاسمی DNA جهت انتقال سیگنال برای فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری IRF3 به کار گرفته می‌شود تا باعث بیان ژن IFN تیپ ۱ گردد.

Superantigens. پروتئینهایی که به تمام سلولهای T یک فرد که دسته یا خانوادهٔ خاصی از ژنهای TCR Vβ را بروز می‌دهند، اتصال یافته و آنها را فعال می‌کنند. سوپرآنتی‌ژنها از طریق اتصال به نواحی غیرپلی‌مورفیکی از مولکولهای MHC کلاس II بر سطح APCها به سلولهای T عرضه می‌شوند و با نواحی ثابتی از دومنهای TCR Vβ وارد واکنش می‌شوند. بسیاری از انتروتوکسینهای استافیلوکوکی جزء سوپرآنتی‌ژنها هستند. اهمیت سوپرآنتی‌ژنها در توانایی آنها برای فعال‌کردن تعداد زیادی از سلولهای T است که منجر به تولید انبوه سایتوکاینها و بروز یک سندرم بالینی شبیه به شوک سپتیک می‌گردند.

Suppressor T cell. سلولهای T که فعال‌شدن و عملکرد سایر لنفوسیتهای T را مهار می‌نمایند. از آنجا که شناسایی سلول‌های T سرکوبگر به طور واضح دشوار می‌باشد تا امروزه این اصطلاح کمتر استفاده می‌شود. در حال حاضر سلول‌های T که عملکرد آنها کنترل پاسخ‌های ایمنی می‌باشد بیشتر شناخته شده‌اند که **سلول‌های T تنظیمی** هستند.

Surrogate light chains. دو پروتئین ثابت که به زنجیره‌های سنگین Igμ در سلولهای pre-B متصل می‌شوند تا پذیرندهٔ سلول pre-B را به وجود آورند. دو پروتئین تشکیل‌دهندهٔ زنجیرهٔ سبک جانشین عبارتند از: پروتئین Vpre-B که به دومن V زنجیرهٔ سبک شباهت دارد و λ5 که از طریق پیوند دی‌سولفیدی با زنجیرهٔ سنگین μ اتصال کووالان برقرار می‌کند.

Switch recombination. مکانیسم مولکولی مربوط به ایزوتایپ سوئیچینگ در Ig که از طریق آن قطعهٔ ژنی VDJ بازآرائی شده در یک سلول B تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی با ژن C پایین دست نوترکیبی حاصل نموده و ژن C بینابینی حذف می‌شود. وقایع نوترکیبی DNA در نوترکیبی سوئیچ به وسیلهٔ CD40 و سایتوکاینها تحریک می‌شوند و از طریق توالیهای نوکلئوتیدی به نام نواحی سوئیچ انجام می‌گیرند که در اینترونهای کنارهٔ ۵ هر لوکوس C_H واقع شده‌اند.

Syk. یک پروتئین تیروزین کیناز سیتوپلاسمی مشابه ZAP-70 در سلول‌های T که برای مراحل سیگنالینگ اولیه در فعال‌شدن سلول B توسط آنتی‌ژن اهمیت دارد. Syk به تیروزین‌های فسفریله شده در دمهای سیتوپلاسمی زنجیره‌های Iqβ و Iqα در کمپلکس BCR متصل شده و به نوبه خود پروتئین‌های آداپتور را فسفریله می‌کند که سایر اجزای آبشار سیگنالینگ را فراخوانی می‌نمایند.

Syngeneic. یکسان از نظر ژنتیکی. تمام حیوانات یک نژاد خالص یا دوقلوهای تک‌تخمکی همژن هستند.

Syngeneic graft. پیوند از دهنده‌ای که از نظر ژنتیکی کاملاً با گیرنده یکسان است. پیوندهای همژن می‌نامند که هرگز رد نمی‌شوند.

Synthetic vaccine. واکسنهایی که حاوی آنتی‌ژنهای مشتق از DNA نوترکیب هستند. در حال حاضر، واکسنهای صناعی ویروس هپاتیت B و ویروس هرپس سیمپلکس کاربرد پیدا کرده‌اند.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS). تغییرات سیستمیکی که در بیماران مبتلا به

عفونتهای باکتریایی منتشر دیده می‌شوند. در SIRS خفیف؛ نوتروفیلی، تب و افزایش عوامل واکنشگر فاز حاد در پلاسما وجود دارد. این تغییرات به وسیلهٔ فرآورده‌های باکتریایی مانند LPS تحریک می‌شوند و توسط سایتوکاینهای سیستم ایمنی ذاتی به وجود می‌آیند. در SIRS حاد؛ انعقاد داخل عروقی منتشر، سندرم دیسترس تنفسی بالغین و شوک سپتیک دیده می‌شود.

Systemic lupus erythematosus (SLE). بیماری خودایمن مزمن سیستمیک که به طور عمده زنان را گرفتار می‌کند و با راشهای جلدی، آرتریت، گلومرولونفریت، آنمی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و گرفتاری سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. در بیماران مبتلا به SLE، اتوآنتی‌بادیهای مختلفی به ویژه آنتی‌بادیهای ضد ـ DNA یافت می‌شوند. بسیاری از تظاهرات SLE به علت تشکیل کمپلکسهای ایمنی حاوی اتوآنتی‌بادیها و آنتی‌ژنهای اختصاصی آنها و رسوب این کمپلکسها در رگهای خونی کوچک بافتهای مختلف به وجود می‌آیند. مکانیسم اصلی شکست تحمل به خود در SLE شناخته نشده است.

T cell receptor (TCR). پذیرندهٔ آنتی‌ژنی با انتشار کلونال بر سطح لنفوسیتهای $CD4^+$ T و $CD8^+$ که کمپلکسهای پپتیدهای بیگانهٔ اتصال‌یافته به مولکولهای MHC خودی بر سطح APCها را شناسایی می‌کنند. فراوانترین نوع TCR، هترودایمری است متشکل از دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی درون غشایی که از طریق پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر متصل هستند و α و β نامیده می‌شوند؛ هر یک از این زنجیره‌ها دارای یک دومن متغیر (V) شبه ـ Ig در انتهای آمینی، یک دومن ثابت (C) شبه ـ Ig، یک ناحیهٔ آبگریز درون غشایی و یک ناحیهٔ سیتوپلاسمی کوتاه می‌باشند. (نوع دیگر TCR که شیوع کمتری دارد، از زنجیره‌های γ و δ تشکیل شده است که بر روی زیرردهٔ کوچکی از سلولهای T یافت می‌شود و اشکال متفاوتی از آنتی‌ژن را شناسایی می‌کند.)

T cell receptor (TCR) transgenic mouse. یک موش با نژاد مهندسی ژنتیک شده که ژن‌های کدکننده β و TCR α عملکردی دارای اختصاصیت منفرد و مشخص را کد می‌کنند. به دلیل حذف آللی ژن‌های TCR اندوژن اغلب یا تمام سلول‌های T در یک موش دارای TCR ترانس‌ژنیک دارای اختصاصیت آنتی‌ژن یکسان هستند که یک وسیله مفید برای اهداف تحقیقاتی مختلف است.

T follicular helper (Tfh) cells. یک زیرگروه هتروژن از سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ موجود در فولیکول‌های لنفاوی که در ایجاد سیگنال برای سلول B در واکنش مراکز زایگر که هایپرموتاسیون سوماتیک، ایزوتیپ سوئیچینگ و تولید سلول‌های B خاطره و پلاسماسل‌های با عمر طولانی را تحریک می‌کند، دارای اهمیت هستند. سلول‌های T_{FH}، CXCR5، ICOS، IL-21 و BCL-6 را بیان می‌کنند.

T lymphocyte. نوعی سلول که پاسخهای ایمنی سلولی را در سیستم ایمنی آداپتیو میانجیگری می‌کند. لنفوسیتهای T در تیموس بالغ می‌شوند، در خون گردش می‌کنند، در بافتهای لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند و به جایگاههای محیطی برخورد آنتی‌ژنی فراخوانده می‌شوند. این سلولها، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی (TCRs) را بروز می‌دهند که قطعات پپتیدی پروتئینهای بیگانه را در کنار مولکولهای MHC خودی شناسایی می‌کنند. زیرردهای عملکردی لنفوسیتهای T شامل سلولهای T یاریگر $CD4^+$ و CTLهای $CD8^+$ هستند.

T-bet. یک خانواده فاکتور نسخه‌برداری T-box که به تمایز سلول‌های T_H1 از سلول‌های T بکر کمک می‌کند.

T-dependent antigen. آنتی‌ژنی که برای تحریک پاسخ آنتی‌بادی، نیاز به هر دو دسته سلولهای B و سلولهای T یاریگر دارد. همهٔ آنتی‌ژنهای وابسته به T، آنتی‌ژنهای پروتئینی هستند و دارای اپی‌توپهایی می‌باشند که تعدادی از آنها به وسیلهٔ سلولهای T و بقیه به وسیلهٔ سلولهای B مورد شناسایی قرار می‌گیرند. سلولهای T یاریگر سایتوکاینها و مولکولهای سطحی سلول را تولید می‌کنند که باعث تحریک رشد و تمایز سلولهای B به سلولهای ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی می‌شوند. پاسخهای ایمنی هومورال در برابر آنتی‌ژنهای وابسته به T با ایزوتایپ سوئیچینگ، بلوغ میل پیوندی و خاطره مشخص می‌شوند.

Tertiary lymphoid organ. مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها و

سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن سازمان یافته در داخل فولیکول‌های سلول B و نواحی سلول T که در مکان‌های التهاب مزمن ایمنی مانند سینوویوم بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید وجود دارند.

Th1 cells. زیرردهٔ عملکردی از سلولهای T یاریگر که دستهٔ خاصی از سایتوکاینها مانند IFN-γ را ترشح می‌کنند و وظیفهٔ اصلی آنها تحریک روند دفاعی با واسطهٔ فاگوسیتها در برابر عفونتها به ویژه عفونتهای ایجادشده توسط میکروبهای درون‌سلولی می‌باشد.

Th2 cells. زیرردهٔ عملکردی از سلولهای T یاریگر که دستهٔ خاصی از سایتوکاینها مانند IL-3، IL-4 و IL-5 را ترشح می‌کنند و وظایف اصلی آنها تحریک واکنشهای ایمنی با واسطهٔ IgE و ائوزینوفیل/ ماست‌سل و نیز فروتنظیمی پاسخهای Th1 می‌باشند.

Th17 cells. یک زیرردهٔ عملکردی از سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ که مجموعه خاصی از سایتوکاین‌های التهابی را که شامل IL-17 و IL-22 می‌باشند، ترشح می‌کنند و در مقابل عفونت‌های باکتریایی خاصی محافظت ایجاد می‌کنند و پاسخ‌های پاتوژنیک را در بیماری‌های خودایمن میانجی‌گری می‌نمایند.

Thymic epithelial cells. سلولهای اپی‌تلیالی که در استرومای قشری و مرکزی تیموس به فراوانی یافت می‌شوند و در تکامل سلولهای T نقش اساسی ایفاء می‌کنند. سلولهای اپی‌تلیال تیموسی فاکتورهایی نظیر IL-7 را ترشح می‌نمایند که برای مراحل اولیهٔ تکامل سلولهای T مورد نیاز هستند. در جریان فرآیند گزینش مثبت، سلولهای T در حال تکامل باید پپتیدهای خودی اتصال یافته به مولکولهای MHC را در سطح سلولهای اپی‌تلیال تیموسی شناسایی کنند تا از مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول در امان بمانند.

Thymocyte. پیش‌ساز لنفوسیت T بالغ که در تیموس وجود دارد.

Thymus. اندامی متشکل از دو لوب که در مدیاستینوم قدامی قرار گرفته است و جایگاه تکامل لنفوسیتهای T از پیش‌سازهای مشتق از مغز استخوان می‌باشد. بافت تیموس به بخشهای خارجی‌تر قشری و داخلی‌تر مرکزی تقسیم می‌شود و شامل سلولهای اپی‌تلیال استرومایی تیموس، ماکروفاژها، سلولهای دندریتی و پیش‌سازهای مختلف سلول T (تیموسیتها) در مراحل متفاوت تمایزی آنها می‌باشد.

T-independent antigen. آنتی‌ژنهای غیرپروتئینی نظیر پلی‌ساکاریدها و لیپیدها که می‌توانند پاسخهای آنتی‌بادی را بدون نیاز به لنفوسیتهای T یاریگر اختصاصی آنتی‌ژن تحریک کنند. آنتی‌ژنهای مستقل از T معمولاً اپی‌توپهای یکسان متعددی دارند که می‌توانند سبب اتصال متقاطع Ig غشایی سلولهای B و در نتیجه فعال‌شدن سلولها گردند. پاسخهای ایمنی هومورال در برابر آنتی‌ژنهای مستقل از T ایزوتایپ سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین و بلوغ میل پیوندی اندکی نشان می‌دهند، دو فرآیندی که به سیگنالهای ارسالی از سلولهای T یاریگر نیاز دارند.

Tissue typing. تعیین نوع آللهای MHC خاصی که در هر فرد بروز می‌کنند تا بتوان سازگاری دهندگان و گیرندگان آلوگرافت را مشخص نمود. تعیین نوع بافت که تعیین نوع HLA نیز نامیده می‌شود، معمولاً با استفاده از تایپینگ مولکولی (PCR) توالی آلل‌های HLA یا با روش‌های سرولوژی (لیز سلول‌های فرد با استفاده از دسته‌ای از آنتی‌بادی‌های ضد HLA) انجام می‌شود.

TNF receptor-associated factors (TRAFs). خانواده‌ای از مولکولهای آداپتور که با دومنهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مختلف در خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF نظیر TNF-RII، پذیرنده لنفوتوکسین-β (LT-β) و CD40 وارد واکنش می‌شوند. هر یک از این پذیرنده‌ها دارای یک موتیف سیتوپلاسمی می‌باشند که به TRAFهای مختلف متصل می‌شوند و به نوبهٔ خود باعث جلب سایر مولکولهای سیگنال‌دهنده و در نتیجه فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری AP-1 و NF-κB می‌شوند.

Tolerance. بی‌پاسخی سیستم ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژنها که به علت غیرفعال‌شدن یا مرگ لنفوسیتهای اختصاصی آنتی‌ژن به وجود می‌آید و ناشی از برخورد با آنتی‌ژنها می‌باشد. تحمل نسبت به آنتی‌ژنهای خودی یکی از ویژگیهای طبیعی سیستم ایمنی آداپتیو است ولی تحمل در برابر آنتی‌ژنهای بیگانه نیز ممکن است تحت

شرایط خاص برخورد آنتی‌ژنی به وجود آید.

Tolerogen. آنتی‌ژنی که تحمل ایمونولوژیک ایجاد می‌کند، برخلاف ایمونوژن که پاسخ ایمنی را القاء می‌کند. بسیاری از آنتی‌ژنها بسته به چگونگی تجویز آنها می‌توانند تولروژن یا ایمونوژن باشند. اشکال تحمل‌زای آنتی‌ژنها شامل دوزهای بالای پروتئینها بدون تجویز همزمان ادجوان‌ها، APLها و آنتی‌ژنهای تجویزشده از راه خوراکی می‌باشند.

Toll-like receptors. خانواده‌ای از پذیرنده‌های شناسایی کنندهٔ الگو سیستم ایمنی ذاتی که روی سطح و اندوزوم‌های بسیاری از انواع سلول‌ها بیان شده و ساختارهای میکروبی مانند اندوتوکسین و RNA ویروسی را شناسایی کرده و سیگنال‌هایی را ایجاد می‌کنند که منجر به بیان ژن‌های التهابی و ضد ویروسی می‌شود.

Tonsils. بافت‌های لنفوئیدی کپسول‌دار ثانویه هستند که در زیر سد اپی‌تلیوم در نازوفارنکس و اوروفارنکس قرار گرفته‌اند و شامل آدنوئیدها (لوزه‌های حلقی)، لوزه‌های کامی و لوزه‌های زبانی می‌باشند. لوزه‌ها محل‌های آغاز پاسخ‌های ایمنی اکتسابی به میکروب‌های دستگاه تنفسی فوقانی و مجاری گوارشی فوقانی می‌باشند.

Toxic shock syndrome. بیماری حادی که با شوک، پوسته‌پوسته شدن پوست، کونژونکتیویت و اسهال مشخص می‌شود و به علت استعمال تامپون به وجود می‌آید و ناشی از یک سوپرآنتی‌ژن *استافیلوکوک اورئوس* می‌باشد.

Transfusion. پیوند گلبولهای قرمز، پلاکتها و یا پلاسمای در گردش از یک فرد به فرد دیگر. انتقال خون به منظور درمان از دست‌دادن خون به علت خونریزی یا درمان نقص در یک یا چندین نوع سلول خونی به علت تولید ناکافی یا تخریب زیاد آنها بکار می‌رود.

Transfusion reactions. واکنش ایمونولوژیک در برابر فرآورده‌های خونی انتقال یافته که معمولاً به وسیلهٔ آنتی‌بادیهای از پیش ساخته شده در گیرنده به وجود می‌آید که به آنتی‌ژنهای سلولهای خونی دهنده مانند آنتی‌ژنهای گروه خونی ABO یا آنتی‌ژنهای سازگاری بافتی متصل می‌شوند. واکنشهای انتقال خون می‌توانند منجر به لیز داخل عروقی گلبولهای قرمز خون و در موارد شدیدتر آسیب کلیوی، تب، شوک و انعقاد داخل عروقی منتشر شوند.

Transgenic mouse. موشی که یک ژن برونزاد واردشده در ژنوم خود را بروز می‌دهد که برای این منظور توالی DNA اختصاصی را در پرونوکلئوس تخم‌های بارورشدهٔ موش تزریق می‌کنند. ترانس‌ژنها به طور تصادفی در محلهای شکستگی کروموزومی واردشده و سپس به صورت صفات سادهٔ مندلی به ارث می‌رسند. با طراحی ترانس‌ژنهایی که توالیهای تنظیمی اختصاصی بافت را دارند، می‌توان موشهایی تولید کرد که یک ژن خاص را تنها در بافتهای بخصوصی بروز می‌دهند. از موشهای ترانس‌ژنیک در تحقیقات ایمونولوژی برای مطالعهٔ اعمال سایتوکاینهای مختلف، مولکولهای سطحی سلول و مولکولهای انتقال‌دهندهٔ سیگنال درون سلولی استفاده به عمل می‌آید.

Transplantation. فرآیند انتقال سلولها، بافتها یا اندامها (یعنی پیوندها) از یک فرد به فرد دیگر یا از ناحیه‌ای از بدن یک فرد به ناحیهٔ دیگر بدن وی راگویند. پیوند برای درمان بیماریهای مختلفی بکار می‌رود که در آنها اختلال عملکردی در یک بافت یا اندام وجود دارد. مانع اصلی در انجام پیوند موفق بین افراد، واکنش ایمونولوژیک (رد) در برابر بافت پیوندی می‌باشد.

Transporter associated with antigen processing (TAP). یک ناقل پپتیدی وابسته به آدنوزین تری‌فسفات (ATP) که باعث انتقال فعال پپتیدها از سیتوزول به محل تشکیل مولکولهای MHC کلاس I در شبکهٔ اندوپلاسمی می‌گردد. TAP هترودایمری متشکل از پلی‌پپتیدهای TAP-1 و TAP-2 می‌باشد که هر دو به وسیلهٔ ژنهای MHC کد می‌شوند. چون، وجود پپتیدها برای تشکیل پایدار مولکولهای MHC کلاس I ضروری است، در نتیجه حیوانات فاقد TAP مولکولهای MHC کلاس I اندکی را بر سطح خود بروز می‌دهند و باعث کاهش تکامل و فعال‌شدن سلولهای $T\ CD8^+$ می‌شوند.

Tumor immunity. محافظت در برابر پیدایش با پیشرفت تومورها توسط سیستم ایمنی. اگرچه پاسخهای ایمنی در

برابر تومورهایی که به طور طبیعی به‌وجود می‌آیند، قابل اثبات هستند ولی تومورها اغلب از این پاسخ‌ها فرار می‌کنند. درمان‌های جدید، مولکول‌های مهاری سلول T را مورد هدف قرار می‌دهند مانند PD-1، که باعث افزایش کارآمدی پاسخ ایمنی ضد تومور که با واسطه سلول‌های T انجام، شده است.

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs). لنفوسیتهایی که از ارتشاح‌های التهابی موجود در درون و اطراف نمونه‌های به دست‌آمده از طریق جراحی تومورهای سفت، جدا شده‌اند و غنی از CTLهای اختصاصی تومور و سلولهای NK هستند. در یک روش تجربی درمان سرطان، TILها را در حضور دوزهای بالای IL-2 در آزمایشگاه رشد می‌دهند و سپس به بدن همان بیماران سرطانی برمی‌گردانند.

Tumor necrosis factor receptor superfamily (TNFRSF). خانواده بزرگی از پروتئین‌های ترانس‌ممبران مشابه که به پروتئین‌های TNFSF متصل شده و سیگنال‌هایی را ایجاد می‌کنند که تکثیر، تمایز، آپوپتوز و بیان ژن‌های التهابی را تنظیم می‌کند.

Tumor necrosis factor superfamily (TNFSF). خانواده بزرگی از پروتئین‌های ترانس‌ممبران مشابه که عملکردهای گسترده‌ای را در سلول‌های پاسخ‌دهنده انجام می‌دهند از جمله، تکثیر، تمایز، آپوپتوز و بیان ژن‌های التهابی. اعضای TNFSF به صورت معمول چه در داخل غشاء پلاسمایی و چه بعد از آزادشدن پروتئولیتیک از غشاء سلولی به صورت هموتریمر هستند و به مولکول‌های هموتریمر ابرخانواده پذیرندهٔ TNF (TNFRSF) متصل می‌شوند که پس از آن انواع مسیرهای سیگنالینگ را آغاز می‌نمایند.

Tumor-specific antigen. آنتی‌ژنی که بروز آن تنها محدود به یک تومور خاص است و در سلولهای طبیعی یافت نمی‌شود. آنتی‌ژنهای اختصاصی تومور به عنوان آنتی‌ژنهای هدف برای پاسخهای ایمنی ضد تومور بکار می‌روند.

Tumor-specific transplantation antigen (TSTA). آنتی‌ژنی که به وسیلهٔ سلولهای توموری تجربی در حیوانات بروز می‌کند و با القاء ردایمونولوژیک تومورهای پیوندی، می‌توان آنها را تشخیص داد. TSTAها ابتدا در سارکوم‌های القاءشده به وسیله مواد شیمیایی در جوندگان شناخته شدند و نشان داده شد که می‌توانند باعث رد تومورهای پیوندی با واسطهٔ CTLها شوند.

Two-signal hypothesis. فرضیه‌ای که اکنون ثابت شده است و دلالت می‌کند بر اینکه فعال‌شدن لنفوسیتها به دو سیگنال مختلف نیاز دارد، سیگنال اول همان آنتی‌ژن است و سیگنال دوم فرآورده‌های میکروبی یا اجزاء پاسخهای ایمنی ذاتی در برابر میکروبها هستند. نیازمندی به آنتی‌ژن (سیگنال ۱ نامیده می‌شود) سبب می‌شود تا پاسخ ایمنی حاصل، اختصاصی باشد. نیازمندی به محرکهای اضافی که توسط میکروبها یا واکنشهای ایمنی ذاتی (سیگنال ۲) تأمین می‌شوند، سبب می‌گردد تا پاسخهای ایمنی تنها در مواقع نیاز به وجود آیند یعنی بر علیه میکروبها و سایر مواد زیان‌آور و نه در برابر مواد بی‌آزاری نظیر آنتی‌ژنهای خودی. سیگنال ۲ را کمک محرک نیز می‌نامند و اغلب به وسیلهٔ مولکولهای غشایی موجود بر سطح APCهای حرفه‌ای مانند پروتئینهای B7 تأمین می‌شود.

Type I diabetes mellitus. بیماری که با نقص انسولین مشخص شده و منجر به انواع مشکلات متابولیک و عروقی می‌شود. نقص انسولین ناشی از تخریب خودایمن سلول‌های B تولیدکننده انسولین در جزایر لانگرهانس پانکراس است که معمولاً در دوران کودکی رخ می‌دهد. سلول‌های CD8+ و TCD4+، آنتی‌بادی‌ها و سایتوکاین‌ها در آسیب سلول‌های جزایر پانکراس نقش دارند. این بیماری همچنین دیابت شیرین وابسته به انسولین نیز نامیده می‌شود.

Ubiquitination. اتصال کووالان کپی‌های متعددی از یک پلی‌پپتید کوچک به نام یوبی‌کوئیتین به یک پروتئین. یوبی‌کوئیتینه‌شدن سبب می‌شود تا پروتئین به هدفی برای تجزیهٔ پروتئولیتیک توسط لیزوزوم‌ها یا پروتئازوم‌ها تبدیل شود که یک مرحلهٔ اساسی در مسیر MHC کلاس I پردازش و عرضهٔ آنتی‌ژن می‌باشد.

Uracil N-glycosylase (UNG). آنزیمی که بنیان‌های اوراسیل را از DNA برمی‌دارد. UNG نقش کلیدی در ایزوتیپ سوئیچینگ دارد و موتاسیون‌های هموزیگوت در

آن باعث سندرم هایپر IgM می‌شود.

Urticaria. تورم و قرمزی زودگذر موضعی در پوست که به علت نشت مایع و پروتئینهای پلاسما از رگهای کوچک به درون درم در جریان یک واکنش ازدیاد حساسیت زودرس به وجود می‌آید.

V gene segments. توالی DNA که دومن متغیر زنجیرهٔ سنگین یا سبک Ig یا زنجیرهٔ α β γ یا δ TCR را کد می‌کند. هر لوکوس پذیرندهٔ آنتی‌ژنی، قطعات ژنی V مختلفی دارد که هر یک از آنها می‌توانند در جریان بلوغ لنفوسیتها با قطعات D یا J پایین دست نوترکیبی حاصل نمایند تا ژنهای پذیرندهٔ آنتی‌ژنی کارایی را به وجود آورند.

V(D)J recombinase. مجموعه پروتئین‌های RAG1 و RAG2 که نوترکیبی ژن پذیرنده آنتی‌ژن لنفوسیت‌ها را کاتالیز می‌نمایند.

Vaccine. فرآورده‌ای از آنتی‌ژن میکروبی که اغلب با ادجوان‌ها ترکیب می‌شود و با تجویز آن به افراد، ایمنی حفاظتی بر علیه عفونتهای میکروبی به وجود می‌آید. آنتی‌ژن ممکن است به شکل میکروارگانیسم‌های زنده ولی غیرویرولان، میکروارگانیسم‌های کشته‌شده، اجزاء ماکرومولکولی خالص‌شدهٔ میکروارگانیسم یا پلاسمیدهای حاوی DNA مکمل کدکنندهٔ یک آنتی‌ژن میکروبی باشد.

Variable region. ناحیهٔ خارج‌سلولی انتهای آمینی در زنجیره‌های سنگین یا سبک Ig یا زنجیره‌های α β γ یا δ TCR که شامل توالیهای اسید آمینه‌ای متغیری هستند که در بین کلونهای مختلف لنفوسیتی فرق می‌کنند و مسئول ویژگی برای آنتی‌ژنها می‌باشند. توالیهای متغیر اتصال‌یابنده به آنتی‌ژن در ساختمانهای حلقوی گسترده یا قطعات بسیار متغیر قرار گرفته‌اند.

Vasoactive amines. ترکیبات غیرلیپیدی با وزن مولکولی پایین نظیر هیستامین هستند که همگی آنها دارای گروه‌هایی آمینی می‌باشند و در سلول ذخیره و سپس از گرانول‌های سیتوپلاسمی ماست‌سل‌ها آزاد می‌شوند و تعدادی از اثرات بیولوژیک واکنش‌های ازدیاد حساسیت فوری (آلرژی) را میانجی‌گری می‌کنند (همچنین به آنها آمین‌های بیوژن می‌گویند).

Virus. ارگانیسم انگلی درون سلولی اجباری ابتدایی یا ذرهٔ عفونی که شامل یک ژنوم سادهٔ اسید نوکلئیکی می‌باشد که در یک کپسید پروتئینی قرار گرفته است و گاهی به وسیلهٔ یک پوشش غشایی احاطه می‌گردد. بسیاری از ویروسهای حیوانی بیماریزا، بیماریهای مختلفی را به وجود می‌آورند. پاسخهای ایمنی هومورال در برابر ویروسها می‌توانند جلوی آلوده‌شدن سلولها را بگیرند و سلولهای NK و CTLها برای کشتن سلولهای از قبل آلوده‌شده، مورد نیاز هستند.

Western blot. تکنیک ایمونولوژیکی که برای تشخیص وجود یک پروتئین در یک نمونهٔ بیولوژیک بکار می‌رود. این روش از طریق جداسازی پروتئینهای موجود در نمونه با الکتروفورز، انتقال ردیفهای پروتئینی از ژل الکتروفورز به یک غشای نگهدارنده توسط اثر موئینگی (بلاتینگ)، و بالاخره تشخیص پروتئین توسط اتصال آنتی‌بادی اختصاصی آن پروتئین که نشاندار با آنزیم یا مادهٔ رادیواکتیو می‌باشد، صورت می‌پذیرد.

Wheal-and-flare reaction. تورم و قرمزی موضعی پوست در محل یک واکنش ازدیاد حساسیت زودرس. تورم به علت افزایش نفوذپذیری رگها و قرمزی به علت افزایش میزان جریان خون موضعی به وجود می‌آیند و هر دو این تغییرات ناشی از میانجی‌هایی نظیر هیستامین هستند که از ماست‌سلهای فعال‌شدهٔ درم رها شده‌اند.

White pulp. بخشی از طحال که به طور عمده شامل لنفوسیتها می‌باشد و به صورت پوشش‌های لنفاوی دور شریانچه‌ای، فولیکولها و سایر لکوسیتها مرتب شده‌اند. باقیماندهٔ طحال شامل سینوزوئیدهای پوشیده‌شده از سلولهای فاگوسیتی و پرشده از خون به نام **پولپ قرمز** می‌باشد.

Wiskott-Aldrich syndrome. بیماری وابسته به X که با اگزما، ترومبوسایتوپنی (کاهش تعداد پلاکتهای خون) و نقص ایمنی مشخص می‌شود و به صورت افزایش استعداد ابتلا به عفونتهای باکتریایی بروز می‌کند. ژن معیوب یک پروتئین سیتوزولی درگیر در آبشارهای انتقال سیگنال و تنظیم اسکلت سلولی آکتین را کد می‌نماید.

XBP-1. یک فاکتور نسخه‌برداری مورد نیاز برای پاسخ به پروتئین‌های تانخورده و تکامل پلاسماسل‌ها.

Xenoantigen. آنتی‌ژن موجود بر روی پیوندی که از سایر گونه‌ها گرفته شده است.

Xenograft (xenogeneic graft). اندام یا بافت پیوندی که از گونه‌هایی متفاوت با گیرنده گرفته شده است. پیوند بافتهای زنوژن (مثلاً از خوک) به انسان هنوز عملی نیست زیرا مشکلات خاصی در رابطه با رد ایمونولوژیک وجود دارند.

Xenoreactive. توصیف‌کنندهٔ سلول T یا آنتی‌بادی است که آنتی‌ژن موجود بر روی بافت پیوندی از گونه‌های دیگر (زنوآنتی‌ژن) را شناسایی کرده و به آن پاسخ می‌دهد. سلول T ممکن است مولکول MHC زنوژن دست‌نخورده یا پپتیدی مشتق از پروتئین زنوژن را در کنار مولکول MHC خودی شناسایی کند.

X-linked agammaglobulinemia. یک بیماری نقص ایمنی که آگاماگلوبولینمی بروتون نیز نامیده می‌شود و با توقف در مراحل اولیهٔ بلوغ سلول B و یک فقدان Ig سرمی مشخص می‌گردد. بیماران از عفونتهای باکتریایی چرکزا رنج می‌برند. بیماری به علت وقوع موتاسیون یا حذف در ژن کدکنندهٔ Btk به وجود می‌آید، آنزیمی که در روند انتقال سیگنال در سلولهای B در حال تکامل نقش دارد.

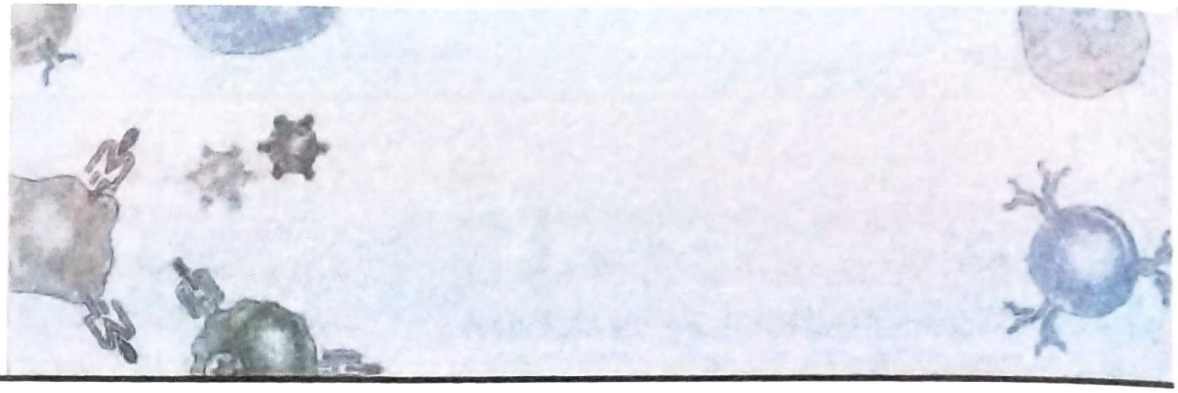
X-linked hyper-IgM syndrome. بیماری نقص ایمنی نادری که به علت وقوع موتاسیون در ژن لیگاند CD40 به وجود می‌آید و با نقص در روند ایزوتایپ سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین سلول B و ایمنی سلولی مشخص می‌شود. بیماران از عفونتهای باکتریایی چرکزا و عفونتهای پروتوزوئری رنج می‌برند.

ζ Chain پروتئین درون غشایی که در سلولهای T به عنوان بخشی از کمپلکس TCR بروز می‌کند و حاوی ITAMهایی در انتهای سیتوپلاسمی خود می‌باشد و در جریان فعال‌شدن سلولهای T به پروتئین تایروزین‌کیناز ZAP-70 متصل می‌شود.

Zeta-associated protein of 70 kD (ZAP-70). پروتئین تایروزین کیناز سیتوپلاسمی از خانوادهٔ Src که در مراحل اولیهٔ انتقال سیگنال در جریان فعال‌شدن سلولهای T با آنتی‌ژن نقش اساسی دارد. ZAP-70 به تایروزین‌های فسفریله در انتهاهای سیتوپلاسمی زنجیرهٔ ζ کمپلکس TCR متصل می‌شود و به نوبهٔ خود باعث فسفریله‌شدن پروتئینهای آداپتوری می‌شود که سایر اجزاء آبشار انتقال سیگنال را جلب می‌کنند.

پیوست

I



ویژگی‌های اصلی مولکول‌های CD

The following list includes selected CD molecules that are referred to in the text. Many cytokines and cytokine receptors have been assigned CD numbers, but we refer to these by the more descriptive cytokine designation, and these are listed in Appendix II. A complete and up-to-date listing of CD molecules may be found at http://www.hcdm.org.

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD1a–d	36–44 kD; class I MHC-like Ig superfamily; β_2-microglobulin associated	Thymocytes, DCs	Presentation of nonpeptide (lipid and glycolipid) antigens to iNKT cells
CD1e	44 kD; class I MHC-like; β2-microglobulin associated	DCs	Same as CD1a
CD2 (LFA-2)	50 kD; Ig superfamily	T cells, NK cells	Adhesion molecule (binds CD58); T cell activation; CTL- and NK cell–mediated lysis
CD3γ	25–28 kD; associated with CD3δ and CD3ε in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor
CD3δ	20 kD; associated with CD3γ and CD3ε in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor
CD3ε	23 kD; associated with CD3δ and CD3γ in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor
CD4	55 kD; Ig superfamily	Class II MHC–restricted T cells; some macrophages	Coreceptor in class II MHC-restricted antigen-induced T cell activation (binds to class II MHC molecules); thymocyte development; receptor for HIV
CD5	67 kD; scavenger receptor family	T cells; B-1 B cell subset	Signaling molecule
CD8α	34 kD; expressed as a homodimer or heterodimer with CD8β	Class I MHC–restricted T cells; subset of DCs	Coreceptor in class I MHC–restricted antigen-induced T cell activation (binds to class I MHC molecules); thymocyte development

Continued

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD8β	34 kD; expressed as a heterodimer with CD8α; Ig superfamily	Class I MHC–restricted T cells	Same as CD8α
CD10	100 kD; type II membrane protein	Immature and some mature B cells; lymphoid progenitors, granulocytes	Metalloproteinase; unknown function in the immune system
CD11a (LFA-1 α chain)	180 kD; noncovalently linked to CD18 to form LFA-1 integrin	Leukocytes	Cell-cell adhesion; binds to ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), and ICAM-3 (CD50)
CD11b (Mac-1; CR3 α chain)	165 kD; noncovalently linked to CD18 to form MAC-1 integrin	Granulocytes, monocytes, macrophages, DCs, NK cells	Phagocytosis of iC3b-coated particles; neutrophil and monocyte adhesion to endothelium (binds CD54) and extracellular matrix proteins
CD11c (p150,95; CR4α chain; integrin αx)	145 kD; noncovalently linked to CD18 to form p150,95 integrin	DCs, monocytes, macrophages, granulocytes, NK cells	Similar functions as CD11b
CD14	53 kD; GPI linked	DCs, monocytes, macrophages, granulocytes	Binds complex of LPS and LPS-binding protein DCs and displays LPS to TLR4; required for LPS-induced macrophage activation
CD16a (FcγRIIIA)	50–70 kD; transmembrane protein; Ig superfamily	NK cells, macrophages	Binds Fc region of IgG; phagocytosis and antibody-dependent cellular cytotoxicity
CD16b (FcγRIIIB)	50–70 kD; GPI linked; Ig superfamily	Neutrophils	Binds Fc region of IgG; synergy with FcγRII in immune complex–mediated neutrophil activation
CD18	95 kD; noncovalently linked to CD11a, CD11b, or CD11c to form β_2 integrins	Leukocytes	See CD11a, CD11b, CD11c
CD19	95 kD; Ig superfamily	Most B cells	B cell activation; forms a coreceptor complex with CD21 and CD81 that delivers signals that synergize with signals from B cell antigen receptor complex
CD20	35–37 kD; Membrane-spanning 4A (MS4A)) family	B cells	Unknown; target for B cell–depleting antibody
CD21 (CR2; C3d receptor)	145 kD; regulators of complement activation (RCA) family	Mature B cells, follicular DCs	Receptor for complement fragment C3d; forms a coreceptor complex with CD19 and CD81 that delivers activating signals in B cells; receptor for Epstein-Barr virus
CD22 (Siglec-2)	130–140 kD; Ig superfamily; sialoadhesin family; ITIM in cytoplasmic tail	B cells	Regulation of B cell activation; adhesion molecule
CD23 (FcεRII)	45 kD; C-type lectin	Activated B cells, monocytes, macrophages	Low-affinity Fcε receptor, induced by IL-4; function unknown
CD25 (IL-2 receptor α chain)	55 kD; noncovalently associated with IL-2Rβ (CD122) and IL-2Rγ (CD132) chains to form a high-affinity IL-2 receptor	Activated T and B cells, regulatory T cells (Treg)	Binds IL-2 and promotes responses to low concentrations of IL-2
CD28	Homodimer of 44-kD chains; Ig superfamily	T cells (all $CD4^+$ and >50% of $CD8^+$ cells in humans; all mature T cells in mice)	Receptor on T cells for costimulatory molecules CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2)

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD29	130 kD; noncovalently linked to CD49a–d chains to form VLA (β_1) integrins	T cells, B cells, monocytes, granulocytes	Leukocyte adhesion to extracellular matrix proteins and endothelium (see CD49)
CD30 (TNFRSF8)	120 kD; TNFR superfamily	Activated T and B cells; NK cells, monocytes, Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease	Unknown
CD31 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 [PECAM-1])	130–140 kD; Ig superfamily	Platelets, monocytes, granulocytes, B cells, endothelial cells	Adhesion molecule involved in leukocyte transmigration through endothelium
CD32 (FcγRII)	40 kD; Ig superfamily; ITIM in cytoplasmic tail; A, B, and C forms are products of different but homologous genes	B cells, macrophages, DCs, granulocytes	Fc receptor for aggregated IgG; acts as inhibitory receptor that blocks activation signals in B cells and other cells
CD34	105–120 kD; sialomucin	Precursors of hematopoietic cells; endothelial cells in high endothelial venules	Unknown
CD35 (type 1 complement receptor, CR1)	190–285 kD (four products of polymorphic alleles); regulator of complement activation family	Granulocytes, monocytes, erythrocytes, B cells, follicular DCs, some T cells	Binds C3b and C4b; promotes phagocytosis of C3b- or C4b-coated particles and immune complexes; regulates complement activation
CD36	85–90 kD	Platelets, monocytes, macrophages, endothelial cells	Scavenger receptor for oxidized low-density lipoprotein; platelet adhesion; phagocytosis of apoptotic cells
CD40	Homodimer of 44- to 48-kD chains; TNFR superfamily	B cells, macrophages, DCs, endothelial cells	Binds CD154 (CD40L); role in T cell–mediated activation of B cells, macrophages, and DCs
CD43 (Sialophorin, leukosialin)	95–135 kD; sialomucin	Leukocytes (except circulating B cells)	Unknown
CD44	80 to >100 kD, highly glycosylated	Leukocytes, erythrocytes	Binds hyaluronan; involved in leukocyte adhesion to endothelial cells and extracellular matrix
CD45 (leukocyte common antigen [LCA], B220)	Multiple isoforms, 180–220 kD (see CD45R); protein tyrosine phosphatase receptor family; fibronectin type III family	Hematopoietic cells	Tyrosine phosphatase that regulates T and B cell activation
CD45R	CD45RO:180 kD; CD45RA: 220 kD; CD45RB: 190, 205, and 220 kD isoforms	CD45RO: memory T cells; subset of B cells, monocytes, macrophages CD45RA: naive T cells, B cells, monocytes CD45RB: B cells, subset of T cells	See CD45
CD46 (membrane cofactor protein [MCP])	52–58 kD; regulators of complement activation family	Leukocytes, epithelial cells, fibroblasts	Regulation of complement activation
CD47	47–52 kD; Ig superfamily	All hematopoietic cells, epithelial cells, endothelial cells, fibroblasts	Leukocyte adhesion, migration, activation; "Don't eat me" signal to phagocytes
CD49d	150 kD; noncovalently linked to CD29 to form VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$ integrin)	T cells, monocytes, B cells, NK cells, eosinophils, DCs, thymocytes	Leukocyte adhesion to endothelium and extracellular matrix; binds to VCAM-1 and MAdCAM-1; binds fibronectin and collagens

Continued

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD52	6.6kD; GPI-linked protein	B cells, T cells, monocytes, DCs, sperm cells	Binds SIGLEC10; negative charges may prevent cell adhesion; target for immunotherapy of lymphomas and T cell depletion
CD54 (ICAM-1)	75–114 kD; Ig superfamily	T cells, B cells, monocytes, endothelial cells (cytokine inducible)	Cell-cell adhesion; ligand for CD11aCD18 (LFA-1) and CD11bCD18 (Mac-1); receptor for rhinovirus
CD55 (decay-accelerating factor [DAF])	55–70 kD; GPI linked; regulators of complement activation family	Broad	Regulation of complement activation
CD58 (leukocyte function–associated antigen 3 [LFA-3])	55–70 kD; GPI-linked or integral membrane protein	Broad	Leukocyte adhesion; binds CD2
CD59	18–20 kD; GPI linked	Broad	Binds C9; inhibits formation of complement membrane attack complex
CD62E (E-selectin)	115 kD; selectin family	Endothelial cells	Leukocyte-endothelial adhesion; homing of leukocytes to inflamed tissues
CD62L (L-selectin)	74–95 kD; selectin family	B cells, T cells, monocytes, granulocytes, some NK cells	Leukocyte-endothelial adhesion; homing of naive T cells to lymph nodes
CD62P (P-selectin)	140 kD; selectin family	Platelets, endothelial cells (present in granules, translocated to cell surface on activation)	Leukocyte adhesion to endothelium, platelets; binds CD162 (PSGL-1)
CD64 (FcγRI)	72 kD; Ig superfamily; noncovalently associated with the FcR common γ chain	Monocytes, macrophages, activated neutrophils	High-affinity Fcγ receptor; role in phagocytosis, ADCC, macrophage activation
CD66e (carcinoembryonic antigen [CEA])	180–220 kD; Ig superfamily; CEA family	Colonic and other epithelial cells	Adhesion of epithelial cells?; clinical marker of carcinoma burden
CD69	23 kD; C-type lectin	Activated B cells, T cells, NK cells, neutrophils	Binds to and impairs surface expression of S1PR1, thereby promoting retention of activated lymphocytes in lymphoid organs and nonlymphoid tissues
CD74 (class II MHC invariant chain [Ii])	33-, 35-, and 41-kD isoforms	B cells, DCs, macrophages	Binds to and directs intracellular sorting of newly synthesized class II MHC molecules
CD79a (Igα)	33, 45 kD; forms dimer with CD79β; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	Mature B cells; pre-B cells	Required for cell surface expression of and signal transduction by the B cell and pre-B receptor complex
CD79b (Igβ)	37–39 kD; forms dimer with CD79α; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	Mature B cells; pre-B cells	Required for cell surface expression of and signal transduction by the B cell and pre-B receptor complex
CD80 (B7-1)	60 kD; Ig superfamily	DCs, activated B cells and macrophages	Costimulator for T lymphocyte activation; ligand for CD28 and CD152 (CTLA-4)
CD81 (target for anti-proliferative antigen 1 [TAPA-1], TSPAN-28)	26 kD; tetraspanin family	T cells, B cells, NK cells, DCs, thymocytes, endothelial cells	B cell activation; forms a coreceptor complex with CD19 and CD21 that delivers signals that synergize with signals from the B cell antigen receptor complex

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD86 (B7-2)	80 kD; Ig superfamily	B cells, monocytes; DCs; some T cells	Costimulator for T lymphocyte activation; ligand for CD28 and CD152 (CTLA-4)
CD88 (C5a receptor)	43 kD; G protein–coupled, seven membrane-spanning receptor family	Granulocytes, monocytes, DCs, mast cells	Receptor for C5a complement fragment; role in complement-induced inflammation
CD89 (Fcα receptor [FcαR])	55–75 kD; Ig superfamily; noncovalently associated with the common FcRγ chain	Granulocytes, monocytes, macrophages, T cell subset, B cell subset	Binds IgA and C reactive protein; function not clear
CD90 (Thy-1)	25–35 kD; GPI linked; Ig superfamily	Thymocytes, peripheral T cells (mice), $CD34^+$ hematopoietic progenitor cells, neurons	Marker for T cells; unknown function
CD94	43 kD; C-type lectin; on NK cells, covalently assembles with other C-type lectin molecules (NKG2)	NK cells; subset of $CD8^+$ T cells	CD94/NKG2 complex functions as an NK cell inhibitory receptor; binds HLA-E class I MHC molecules
CD95 (FAS)	Homotrimer of 45-kD chains; TNFR superfamily	Broad	Binds FAS ligand; delivers signals leading to apoptotic death
CD102 (ICAM-2)	55–65 kD; Ig superfamily	Endothelial cells, lymphocytes, monocytes, platelets	Ligand for CD11aCD18 (LFA-1); cell-cell adhesion
CD103 (α_E integrin subunit)	Dimer of 150- and 25-kD subunits; noncovalently linked to β_7 integrin subunit to form $\alpha_E\beta_7$ integrin	Intraepithelial lymphocytes, other cell types	Role in T cell homing to and retention in mucosa; binds E-cadherin
CD106 (vascular cell adhesion molecule 1 [VCAM-1])	100–110 kD; Ig superfamily	Endothelial cells, macrophages, FDCs, marrow stromal cells	Adhesion of cells to endothelium; receptor for CD49dCD29 (VLA-4) integrin; role in lymphocyte trafficking, activation
CD134 (OX40, TNFRSF4)	29 kD; TNFR superfamily	Activated T cells	Receptor for T cell CD252; T cell costimulation
CD141 (BDCA-3, CLEC9A, thrombomodulin)	60 kD; EGF-like domains	Cross-presenting DCs, monocytes, endothelial cells	Binds thrombin and prevents blood coagulation
CD150 (Signaling lymphocyte activation molecule [SLAM])	37 kD; Ig superfamily	Thymocytes, activated lymphocytes, DCs, endothelial cells	Activation of B and T cells
CD152 (cytotoxic T lymphocyte–associated protein 4 [CTLA-4])	33, 50 kD; Ig superfamily	Activated T lymphocytes, regulatory T cells	Mediates suppressive function of regulatory T cells; inhibits T cell responses; binds CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2) on antigen-presenting cells
CD154 (CD40 ligand [CD40L])	Homotrimer of 32- to 39-kD chains; TNF superfamily	Activated $CD4^+$ T cells	Activation of B cells, macrophages, and endothelial cells; ligand for CD40
CD158 (killer cell Ig-like receptor [KIR])	50, 58 kD; Ig superfamily; KIR family; ITIMs or ITAMs in cytoplasmic tail	NK cells, T cell subset	Inhibition or activation of NK cells on interaction with appropriate class I HLA molecules
CD159a (NKG2A)	43 kD; C-type lectin; ITIM in cytoplasmic tail; forms heterodimer with CD94	NK cells, T cell subset	Inhibition or activation of NK cells on interaction with class I HLA molecules
CD159c (NKG2C)	40 kD; C-type lectin; forms heterodimer with CD94	NK cells	Activation of NK cells on interaction with the appropriate class I HLA molecules

Continued

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD162 (P-selectin glycoprotein ligand 1 [PSGL-1])	Homodimer of 120-kD chains; sialomucin	T cells, monocytes, granulocytes, some B cells	Ligand for selectins (CD62P, CD62L); adhesion of leukocytes to endothelium
CD178 (FAS ligand [FASL])	Homotrimer of 31-kD subunits; TNF superfamily	Activated T cells	Ligand for CD95 (FAS); triggers apoptotic death
CD206 (mannose receptor)	166 kD; C-type lectin	Macrophages	Binds terminal mannose-containing glycoproteins on pathogens; mediates macrophage endocytosis of glycoproteins and phagocytosis of bacteria, fungi, and other pathogens
CD223 (Lymphocyte-activation gene 3 [LAG3])	57.4 kD; Ig superfamily;	T cells, NK cells, B cells, plasmacytoid DCs	Binds class II MHC and galectin-3; negatively regulates T cell activation
CD244 (2B4)	41 kD; Ig superfamily; CD2/CD48/CD58 family; SLAM family	NK cells, CD8 T cells, γδ T cells	Receptor for CD148; modulates NK cell cytolytic activity
CD247 (TCR ζ chain)	18 kD; ITAMs in cytoplasmic tail	T cells; NK cells	Signaling chain of TCR- and NK cell–activating receptors
CD252 (OX40 ligand)	21 kD; TNF superfamily	DCs, macrophages, B cells	Ligand for CD134 (OX40, TNFRSF4); costimulates T cells
CD267 (TACI)	31 kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor for cytokines BAFF and APRIL; mediates B cell survival
CD268 (BAFF receptor)	19 kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor for BAFF; mediates B cell survival
CD269 (B cell maturation antigen [BCMA])	20 kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor for BAFF and APRIL; mediates B cell survival
CD273 (PD-L2)	25 kD; Ig superfamily; structurally homologous to B7	DCs, monocytes, macrophages	Ligand for PD-1; inhibits T cell activation
CD274 (PD-L1)	33 kD; Ig superfamily; structurally homologous to B7	Leukocytes, other cells	Ligand for PD-1; inhibits T cell activation
CD275 (ICOS ligand)	60 kD; Ig superfamily; structurally homologous to B7	B cells, DCs, monocytes	Binds ICOS (CD278); T cell costimulation; Tfh cell development and function
CD278 (inducible costimulator [ICOS])	55–60 kD; Ig superfamily; structurally homologous to CD28	Activated T cells	Binds ICOS-L (CD275); T cell costimulation; Tfh cell development and function
CD279 (PD-1)	55 kD; Ig superfamily; structurally homologous to CD28	Activated T and B cells	Binds PD-L1 and PD-L2; inhibits T cell activation
CD303 (BDCA2,CLEC4C)	25 kD; C-type lectin superfamily	Plasmacytoid DCs	Binds to microbial carbohydrates; inhibits DC activation
CD304 (BDCA4, neuropilin)	103 kD; complement-binding, coagulation factor V/VIII, and meprin domains	Plasmacytoid DCs, many other cell types	Vascular endothelial growth factor A receptor
CD314 (NKG2D)	42 kD; C-type lectin	NK cells, activated $CD8^+$ T cells, NKT cells, some myeloid cells	Binds MHC class I, and the class I–like molecules MIC-A, MIC-B, Rae1, and ULBP4; role in NK cell and CTL activation
CD319 (SLAM-F7, CS1)	35 kD; SLAM family	Plasma cells, NK cells, activated $CD8^+$ T cells	Homophilic receptor; may play a role in activation of B and NK cells; target for immunotherapy of myeloma

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD357 (GITR, TNFRSF18)	26 kD; TNFR superfamily	$CD4^+$ and $CD8^+$ T cells, Treg	Role in Treg function?
CD363 (type 1 sphingosine 1-phosphate receptor 1 [S1PR1])	42.8 kD; G protein–coupled, seven membrane-spanning receptor family	Lymphocytes, endothelial cells	Binds sphingosine 1-phosphate and mediates chemotaxis of lymphocytes out of lymphoid organs
CD365 (hepatitis A virus cellular receptor 1 [HAVCR1], TIM-1)	38.7 kD; Ig superfamily, T cell transmembrane, Ig, and mucin family, T cell transmembrane, immunoglobulin, and mucin family	T cells, kidney and testis	Receptor for several viruses; modulation of T cell responses
CD366 (hepatitis A virus cellular receptor 2 [HAVCR2], TIM-3)	33.4 kD; Ig superfamily, Ig superfamily, T cell transmembrane, Ig, and mucin family, T cell transmembrane, immunoglobulin, and mucin family	T cells, macrophages, DCs, NK cells	Receptor for several viruses; binds phosphatidylserine on apoptotic cells; inhibits of T cell responses
CD369 (CLEC7A, DECTIN 1)	27.6 kD; C-type lectin family	DCs, monocytes, macrophages, B cells	Pattern receptor specific for fungal and bacterial cell wall glucans

ADCC, Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; *APRIL,* a proliferation-inducing ligand; *BAFF,* B cell–activating factor belonging to the TNF family; *CTL,* cytotoxic T lymphocyte; *DCs,* dendritic cells; *EGFR,* epidermal growth factor receptor; *FDCs,* follicular dendritic cells; *GITR,* glucocorticoid-induced TNFR-related; *gp,* glycoprotein; *GPI,* glycophosphatidylinositol; *HLA,* human leukocyte antigen; *HIV,* human immunodeficiency virus; *ICAM,* intercellular adhesion molecule; *Ig,* immunoglobulin; *IL,* interleukin; *iNK,* invariant natural killer; *ITAM,* immunoreceptor tyrosine-based activation motif; *ITIM,* immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif; *LFA,* lymphocyte function-associated antigen; *LPS,* lipopolysaccharide; *MAdCAM,* mucosal addressin cell adhesion molecule; *MHC,* major histocompatibility complex; *NK* cells, natural killer cells; *NKT,* NK T cells; *PAMPs,* pathogen-associated molecular patterns; *PD-1,* programmed cell death protein-1; *PSGL-1,* P-selectin glycoprotein ligand 1; *SLAM,* signaling lymphocytic activation molecule; *TACI,* transmembrane activator and CAML interactor; *TCR,* T cell receptor; *Tfh,* T follicular helper; *TLR,* Toll-like receptor; *TNF,* tumor necrosis factor; *TNFR,* TNF receptor; *Treg,* regulatory T cell; *VCAM,* vascular cell adhesion molecule; *VLA,* very late activation.
The lowercase letters affixed to some CD numbers refer to CD molecules that are encoded by multiple genes or that belong to families of structurally related proteins.

پیوست II

سایتوکاین‌ها
(CYTOKINES)

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits[a]	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Type I Cytokine Family Members			
Interleukin-2 (IL-2)	T cells	CD25 (IL-2Rα) CD122 (IL-2Rβ) CD132 (γc)	*T cells:* Proliferation and differentiation into effector and memory cells; promotes regulatory T cell development, survival, and function *NK cells:* Proliferation, activation
Interleukin-3 (IL-3)	T cells	CD123 (IL-3Rα) CD131 (βc)	*Immature hematopoietic progenitors:* Induced maturation of all hematopoietic lineages
Interleukin-4 (IL-4)	$CD4^+$ T cells (Th2, Tfh), mast cells	CD124 (IL-4Rα) CD132 (γc)	*B cells:* Isotype switching to IgE, IgG4 (in humans; IgG1 in mice) *T cells:* Th2 differentiation, proliferation *Macrophages:* Alternative activation and inhibition of IFN-γ–mediated classical activation
Interleukin-5 (IL-5)	$CD4^+$ T cells (Th2), ILC2s	CD125 (IL-5Rα) CD131 (βc)	*Eosinophils:* Activation, increased generation
Interleukin-6 (IL-6)	Macrophages, DCs, endothelial cells, T cells	CD126 (IL-6Rα) CD130 (gp130)	*Liver:* Synthesis of acute-phase proteins *B cells:* Proliferation of antibody-producing cells *T cells:* Th17 differentiation
Interleukin-7 (IL-7)	Fibroblasts, bone marrow stromal cells	CD127 (IL-7R) CD132 (γc)	*Immature lymphoid progenitors:* Proliferation of early T and B cell progenitors *T lymphocytes:* Survival of naive and memory cells
Interleukin-9 (IL-9)	$CD4^+$ T cells	CD129 (IL-9R) CD132 (γc)	*Mast cells, B cells, T cells, and tissue cells:* Survival and activation
Interleukin-11 (IL-11)	Bone marrow stromal cells	IL-11Rα CD130 (gp130)	Production of platelets
Interleukin-12 (IL-12): IL-12A (p35) IL-12B (p40)	Macrophages, DCs	CD212 (IL-12Rβ1) IL-12Rβ2	*T cells:* Th1 differentiation *NK cells and T cells:* IFN-γ synthesis, increased cytotoxic activity

Continued

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits[a]	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-13 (IL-13)	$CD4^+$ T cells (Th2), NKT cells, ILC2s, mast cells	CD213a1 (IL-13Rα1) CD213a2 (IL-13Rα2) CD132 (γc)	*B cells:* Isotype switching to IgE *Epithelial cells:* Increased mucus production *Macrophages:* Alternative activation
Interleukin-15 (IL-15)	Macrophages, other cell types	IL-15Rα CD122 (IL-2Rβ) CD132 (γc)	*NK cells:* Proliferation *T cells:* Survival and proliferation of memory $CD8^+$ cells
Interleukin-21 (IL-21)	Th2 cells, Th17 cells, Tfh cells	CD360 (IL-21R) CD132 (γc)	*B cells:* Activation, proliferation, and differentiation in the germinal center reaction
Interleukin-23 (IL-23): IL-23A (p19) IL-12B (p40)	Macrophages, DCs	IL-23R CD212 (IL-12Rβ1)	*T cells:* Differentiation and expansion of Th17 cells
Interleukin-27 (IL-27): IL-27 (p28) EBI3 (IL-27B)	Macrophages, DCs	IL-27Rα CD130 (gp130)	*T cells:* Enhancement of Th1 differentiation; inhibition of Th17 differentiation *NK cells:* Activation, IFN-γ synthesis
Stem cell factor (c-KIT ligand)	Bone marrow stromal cells	CD117 (KIT)	*Pluripotent hematopoietic stem cells:* Induced maturation of all hematopoietic lineages
Granulocyte CSF (G-CSF, CSF3)	Macrophages, fibroblasts, endothelial cells	CD114 (CSF3R)	*Committed hematopoietic progenitors:* Maturation of granulocytes
Granulocyte-monocyte CSF (GM-CSF)	T cells, macrophages, endothelial cells, fibroblasts	CD116 (GM-CSFRα) CD131 (βc)	*Immature and committed progenitors, mature macrophages:* Induced maturation of granulocytes and monocytes, macrophage activation
Monocyte CSF (M-CSF, CSF1)	Macrophages, endothelial cells, bone marrow cells, fibroblasts	CD115 (CSF1R)	*Committed hematopoietic progenitors:* Maturation of monocytes
Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)	Keratinocytes, bronchial epithelial cells, fibroblasts, smooth muscle cells, endothelial cells, mast cells, macrophages, granulocytes, and DCs	TSLP-receptor CD127 (IL-7R)	*DCs:* Activation *Eosinophils:* Activation *Mast cells:* Cytokine production *T cells:* Th2 differentiation
Type II Cytokine Family Members			
IFN-α (type I IFN; multiple proteins)	Plasmacytoid DCs, macrophages	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	*All cells:* Antiviral state, increased class I MHC expression *NK cells:* Activation
IFN-β (type I IFN)	Fibroblasts, plasmacytoid DCs	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	*All cells:* Antiviral state, increased class I MHC expression *NK cells:* Activation

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits[a]	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
IFN-γ (type II IFN)	T cells (Th1, $CD8^+$ T cells), NK cells, ILC1s	CD119 (IFNGR1) IFNGR2	*Macrophages:* Classical activation (increased microbicidal functions) *B cells:* Isotype switching to opsonizing and complement-fixing IgG subclasses (in mice, not humans) *T cells:* Th1 differentiation *Various cells:* Increased expression of class I and class II MHC molecules, increased antigen processing and presentation to T cells
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, T cells (mainly regulatory T cells)	CD210 (IL-10Rα) IL-10Rβ	*Macrophages, DCs:* Inhibition of expression of IL-12, costimulators, and class II MHC
Interleukin-22 (IL-22)	Th17 cells, ILC3s	IL-22Rα1 or IL-22Rα2 IL-10Rβ2	*Epithelial cells:* Production of defensins, increased barrier function *Hepatocytes:* Survival
Interferon-λs (type III IFNs)	DCs	IFNLR1 (IL-28Rα) CD210B (IL-10Rβ2)	*Epithelial cells:* Antiviral state
Leukemia inhibitory factor (LIF)	Embryonic trophoectoderm, bone marrow stromal cells	CD118 (LIFR) CD130 (gp130)	*Stem cells:* Block in differentiation
Oncostatin M	Bone marrow stromal cells	OSMR CD130 (gp130)	*Endothelial cells:* Upregulation of cytokine and adhesion molecule expression *Intestinal stromal cells:* production of inflammatory cytokines, chemokines *Cancer cells:* Inhibition of proliferation
Tumor Necrosis Factor (TNF) Superfamily Cytokines[b]			
APRIL (CD256, TNFSF13)	T cells, DCs, monocytes, follicular DCs	TACI (TNFRSF13B) or BCMA (TNFRSF17)	B cells: Survival, proliferation
BAFF (CD257, TNFSF13B)	DCs, monocytes, follicular DCs, B cells	BAFF-R (TNFRSF13C) or TACI (TNFRSF13B) or BCMA (TNFRSF17)	*B cells:* Survival, proliferation
Tumor necrosis factor (TNF, also called TNF-α; TNFSF2)	Macrophages, NK cells, T cells	CD120a (TNFR1, TNFRSF1) or CD120b (TNFR2, TNFRSF2)	*Endothelial cells:* Activation (inflammation, coagulation) *Neutrophils:* Activation *Hypothalamus:* Fever *Muscle, fat:* Catabolism (cachexia)
Lymphotoxin-α (LTα, TNFSF1)	T cells, B cells	CD120a (TNFR1, TNFRSF1) or CD120b (TNFR2, TNFRSF2)	Same as TNF
Lymphotoxin-αβ (LTαβ, LTα1β2,)	T cells, NK cells, follicular B cells, lymphoid inducer cells	LTβR	*Lymphoid tissue stromal cells and follicular DCs:* Chemokine expression and lymphoid organogenesis
Interleukin (IL)-1 Family Cytokines			
Interleukin-1α (IL-1α)	Macrophages, DCs, fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes, hepatocytes	CD121a (IL-1R1)IL-1RAP *or* CD121b (IL-1R2)	*Endothelial cells:* Activation (inflammation, coagulation) *Hypothalamus:* Fever

Continued

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits[a]	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-1β (IL-1β)	Macrophages, DCs, fibroblasts, endothelial cells, keratinocyte; major type of biologically active IL-1	CD121a (IL-1R1)IL-1RAP *or* CD121b (IL-1R2)	*Endothelial cells:* Activation (inflammation, coagulation) *Hypothalamus:* Fever *Liver:* Synthesis of acute-phase proteins *T cells:* Th17 differentiation
IL-1 receptor antagonist (IL-1RA)	Macrophages	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP	*Various cells:* Competitive antagonist of IL-1
Interleukin-18 (IL-18)	Monocytes, macrophages, DCs, Kupffer cells, keratinocytes, chondrocytes, synovial fibroblasts, osteoblasts	CD218a (IL-18Rα) CD218b (IL-18Rβ)	*NK cells and T cells:* IFN-γ synthesis *Monocytes:* Expression of GM-CSF, TNF, IL-1β *Neutrophils:* Activation, cytokine release
Interleukin-33 (IL-33)	Endothelial cells, smooth muscle cells, keratinocytes, fibroblasts	ST2 (IL-33R; IL1RL1) IL-1 receptor accessory protein (IL1RAP)	*T cells:* Th2 development *ILCs:* Activation of ILC2s
Interleukin (IL)-17 Family Cytokines			
Interleukin-17A (IL-17A) Interleukin-17F (IL-17F)	$CD4^+$ T cells (Th17), ILC3s	CD217 (IL-17RA) IL-17RC	*Epithelial cells, macrophages and other cell types:* Increased chemokine and cytokine production; GM-CSF and G-CSF production
Interleukin-25 (IL-25; IL-17E)	T cells, mast cells, eosinophils, macrophages, mucosal epithelial cells	IL-17RB	*T cells, ILC2s, and various other cell types:* Expression of IL-4, IL-5, IL-13
Other Cytokines			
Transforming growth factor-β (TGF-β)	T cells (mainly Tregs), macrophages, other cell types	TGF-β R1 TGF-β R2 TGF-β R3	*T cells:* Inhibition of proliferation and effector functions; differentiation of Th17 and Treg *B cells:* Inhibition of proliferation; IgA production *Macrophages:* Inhibition of activation; stimulation of angiogenic factors *Fibroblasts:* Increased collagen synthesis

APRIL, A proliferation-inducing ligand; *BAFF,* B cell–activating factor belonging to the TNF family; *BCMA,* B cell maturation protein; *CSF,* colony-stimulating factor; *DC,* dendritic cell; *IFN,* interferon; *IgE,* immunoglobulin E; *ILC,* innate lymphoid cell; *MHC,* major histocompatibility complex; *NK* cell, natural killer cell; *NKT* cell, natural killer T cell; *OSMR,* oncostatin M receptor; *RANK,* receptor activator for nuclear factor κB ligand; *RANKL,* RANK ligand; *TACI,* transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor; *Tfh,* T follicular helper cell; *Th,* helper T cell; *TNF,* tumor necrosis factor; *TNFSF,* TNF superfamily; *TNFRSF,* TNF receptor superfamily.

[a]Most cytokine receptors are dimers or trimers composed of different polypeptide chains, some of which are shared between receptors for different cytokines. The set of polypeptides that compose a functional receptor (cytokine binding plus signaling) for each cytokine is listed. The functions of each subunit polypeptide are not listed.

[b]All TNF superfamily (TNFSF) members are expressed as cell surface transmembrane proteins, but only those that are active as proteolytically released soluble cytokines are listed in the table. Other TNFSF members that function predominantly in the membrane-bound form and are not, strictly speaking, cytokines are not listed in the table. These membrane-bound proteins and the TNFRSF receptors they bind to include OX40L (CD252, TNFSF4):OX40 (CD134, TNFRSF4):CD40L (CD154, TNFSF5); CD40 (TNFRSF5); FASL (CD178, TNFSF6):FAS (CD95, TNFRSF6); CD70 (TNFSF7):CD27 (TNFRSF27); CD153 (TNFSF8):CD30 (TNFRSF8); TRAIL (CD253, TNFSF10):TRAIL-R (TNFRSF10A-D); RANKL (TNFSF11):RANK (TNFRSF11); TWEAK (CD257, TNFSF12):TWEAKR (CD266, TNFRSF12); LIGHT (CD258, TNFSF14):HVEM (TNFRSF14); GITRL (TNFSF18):GITR (CD357TNFRSF18); 4-IBBL:4-IBB (CD137).

پیوست III

تکنیک‌های آزمایشگاهی رایج در ایمونولوژی

روشهای آزمایشگاهی با استفاده از آنتی‌بادیها ۸۱۳
تعیین مقدار آنتی‌ژن با روشهای ایمونواسی ۸۱۴
شناسایی و تخلیص پروتئینها ۸۱۷
نشاندارکردن و تشخیص آنتی‌ژنها در سلولها و بافتها ۸۱۹
سنجش واکنش‌های متقابل آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی ۸۲۳
موش‌های ترانس‌ژنیک و هدف قراردادن ژن‌ها ۸۲۴
روش‌های مطالعه پاسخ لنفوسیت T ۸۲۹
فعال‌شدن پلی‌کلونال سلول‌های T ۸۲۹
فعال‌شدن جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول T القاشده با آنتی‌ژن ۸۳۰
فعال‌شدن جمعیت‌های سلول T با ویژگی آنتی‌ژنی واحد بر اثر القای آنتی‌ژن ۸۳۰
روش‌های شمارش و مطالعه پاسخ‌های عملکردی سلول‌های T ۸۳۱
آنالیز گنجینه پذیرنده سلول T ۸۳۲
روش‌های مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت B ۸۳۲
فعال‌شدن جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول‌های B ۸۳۲
فعال‌شدن جمعیت‌های سلول B با ویژگی آنتی‌ژنی یکسان توسط آنتی‌ژن ۸۳۳
روش‌هایی جهت سنجش تکثیر سلول B و تولید آنتی‌بادی ۸۳۳
آنالیز گنجینه پذیرنده سلول B ۸۳۴
کاربردهای تشخیص بالینی تست‌های ایمونولوژیک ۸۳۴
فلوسیتومتری برای تعیین تعداد زیرگروه‌های سلول‌های ایمنی در گردش خون ۸۳۴
تست‌های ارزیابی ایمنی ذاتی ۸۳۵
تست‌های ارزیابی ایمنی هومورال ۸۳۵

بسیاری از تکنیکهای آزمایشگاهی که کاربرد تحقیقاتی و بالینی دارند، با استفاده از آنتی‌بادیها پایه‌گذاری شده‌اند. علاوه بر این، بیشتر تکنیکهای بیولوژی مولکولی نوین، اطلاعات با ارزشی دربارهٔ سیستم ایمنی فراهم نموده‌اند و هم اکنون برای بررسی ویژگی‌های بیماری‌های ایمونولوژیک با اهداف تشخیصی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. ما این تکنیک‌ها را در اغلب قسمتهای کتاب ذکر کرده‌ایم. در این پیوست، اصول اساسی تعدادی از روشهای آزمایشگاهی رایج درایمونولوژی را شرح خواهیم داد. به علاوه، ما به اختصار بیان می‌کنیم که چگونه پاسخ‌های لنفوسیت‌های B و T در آزمایشگاه، مطالعه می‌شوند. جزئیات مربوط به نحوهٔ انجام سنجش‌های مختلف در دستورالعمل‌های آزمایشگاهی و مقالات پژوهشی یافت می‌شوند.

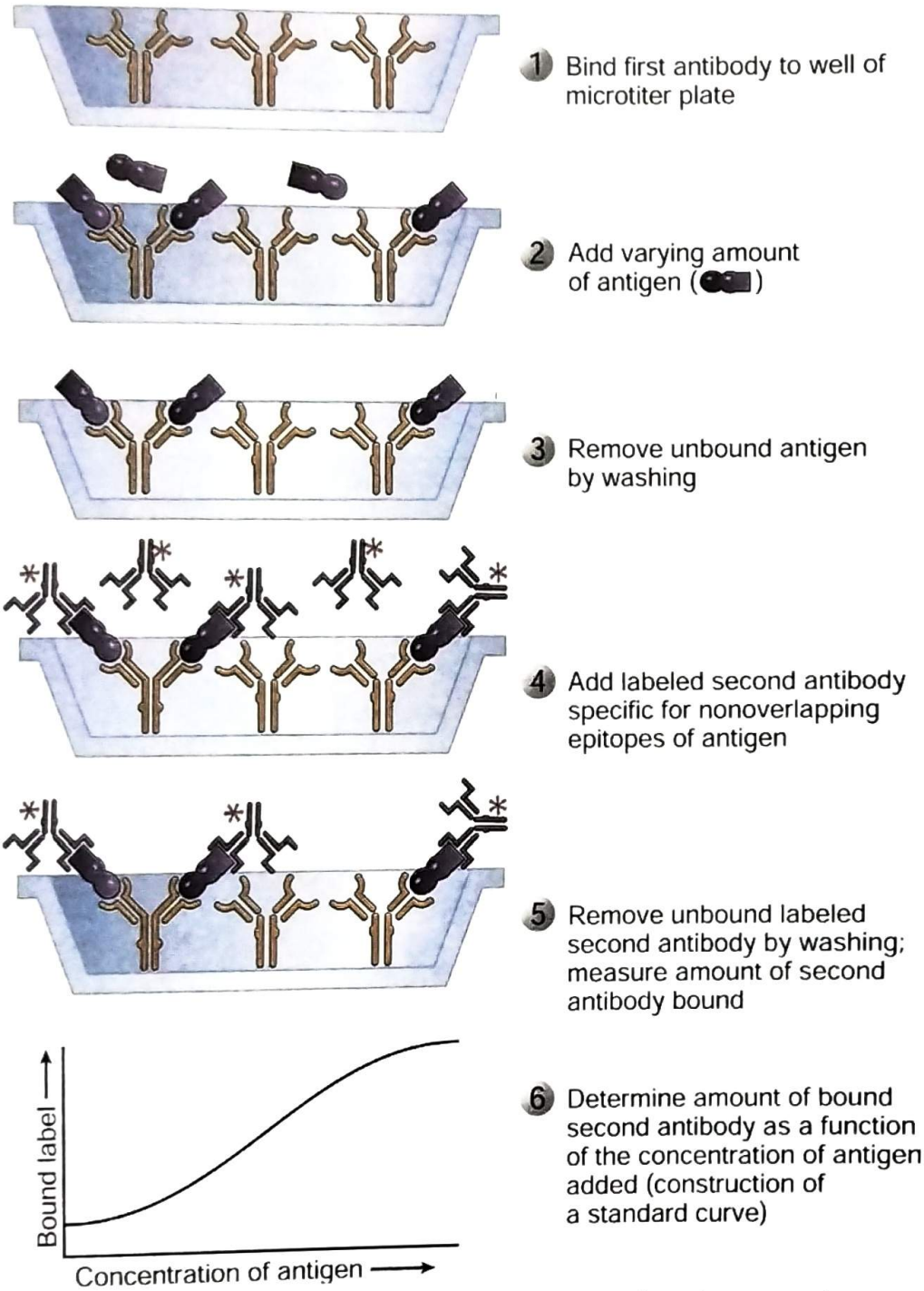
روشهای آزمایشگاهی با استفاده از آنتی‌بادیها

ویژگی بسیار زیاد آنتی‌بادیها برای آنتی‌ژنهای خاص سبب

شده است تا آنها عوامل با ارزشی برای تشخیص، تخلیص و تعیین مقدار آنتی‌ژنها به شمار آیند. چون آنتی‌بادیها عملاً می‌توانند علیه هر نوع ماکرومولکول و مادهٔ شیمیایی کوچک تولید شوند، بنابراین تکنیکهایی که براساس آنتی‌بادیها طراحی شده‌اند، می‌توانند برای مطالعهٔ هر نوع مولکول در حالت محلول یا بر سطح سلولها بکار روند. روش تولید آنتی‌بادیهای مونوکلونال (فصل ۵ را مشاهده نمایید) توانایی ما را در تولید آنتی‌بادی با تقریباً هر نوع ویژگی مورد نظر، تا حدود زیادی افزایش داده است. از نظر تاریخی بسیاری از کاربردهای آنتی‌بادی به توانایی آنتی‌بادی و آنتی‌ژن اختصاصی در تشکیل کمپلکسهای ایمنی بزرگ در محلول یا در ژل بستگی دارد که می‌توان آنها را با روشهای نوری مختلف تشخیص داد. این روشها در مطالعات اولیه اهمیت زیادی داشتند ولی امروزه به وسیلهٔ روشهای ساده‌تری که متکی بر آنتی‌بادیها یا آنتی‌ژنهای ثابت‌شده (immobilized) هستند، جایگزین شده‌اند.

تعیین مقدار آنتی‌ژن با روشهای ایمونواسی

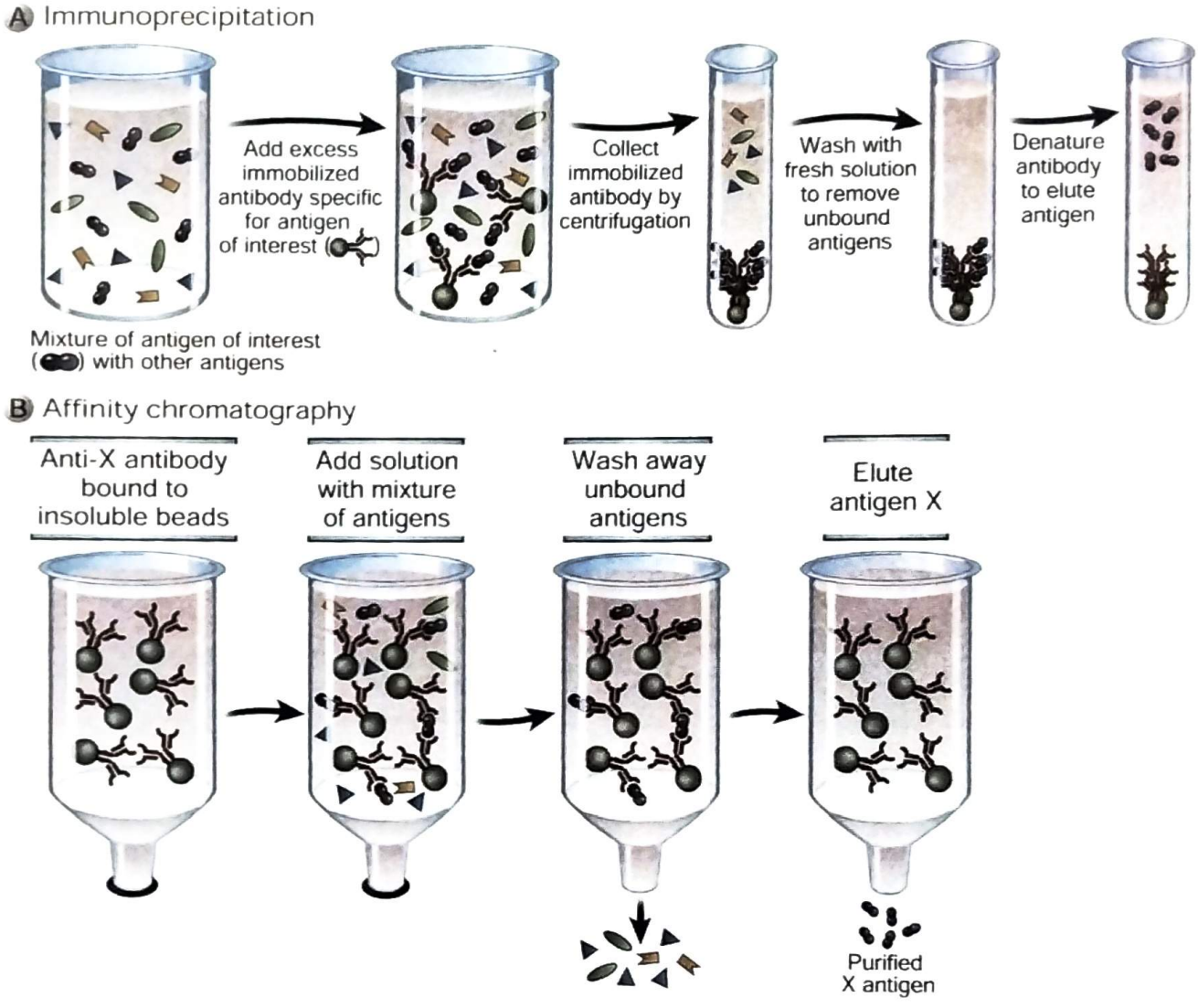
روشهای ایمونولوژیک برای تعیین غلظت آنتی‌ژن دارای حساسیت و ویژگی بالایی بوده و به عنوان روشهای استاندارد در کارهای تحقیقاتی و بالینی بکار می‌روند. روشهای ایمونوشیمیایی جدید برای تعیین مقدار کمّی، براساس داشتن آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی خالصی استوار هستند که جهت اندازه‌گیری مقدار آنها از یک مولکول نشانگر (indicator) یا Lable استفاده می‌شود. اگر همانطوری که نخستین بار Rosalyn Yalow و همکارانش انجام داده‌اند، مولکول آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی با یک رادیوایزوتوپ نشاندار شود، برای تعیین مقدار آن ماده می‌توان توسط یک دستگاه، وقایع زوال رادیواکتیو را سنجید که این روش اندازه‌گیری به نام **رادیوایمونواسی** (radioimmunoassay [RIA]) نامیده می‌شود. در روشی که امروزه رایج‌تر است، آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی به طور کووالان به یک آنزیم متصل می‌شوند و برای تعیین مقدار آن میزان تبدیل سوبسترای بی‌رنگ به یک فرآوردهٔ رنگی توسط آنزیم را به وسیلهٔ اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری می‌کنند؛ این روش را enzyme-linked immunosorbent assay (**ELISA**) می‌نامند. انواع گوناگونی از روشهای RIA و ELISA وجود دارند که رایج‌ترین آنها روش ساندویچ (sandwich assay) می‌باشد (شکل A.۱). در روش ساندویچ از دو نوع آنتی‌بادی مختلف استفاده می‌شود که اپی‌توپ‌های متفاوتی را بر سطح آنتی‌ژنی که غلظت آن باید اندازه‌گیری شود، شناسایی می‌کنند. مقدار ثابتی از یک آنتی‌بادی به محیط جامدی نظیر حفرات پلیت میکروتیتر پلاستیکی متصل می‌شود. محلولهای مورد آزمایش حاوی غلظتهای نامشخصی از آنتی‌ژن یا یکسری از محلولهای استاندارد با غلظتهای مشخصی از آنتی‌ژن به حفرات اضافه شده و فرصت داده می‌شود تا اتصال صورت گیرد. آنتی‌ژن متصل‌نشده را با عمل شستشو خارج کرده و به آنتی‌بادی دوم، که با آنزیم، مادهٔ رادیواکتیو و یا به صورت فتوشیمیایی نشاندار شده است، فرصت اتصال داده می‌شود. آنتی‌ژن به عنوان یک پل عمل می‌کند، هرچه مقدار آنتی‌ژن در محلولهای مورد آزمایش یا استاندارد بیشتر باشد میزان اتصال آنتی‌بادی دوم (که با آنزیم یا مادهٔ رادیواکتیو نشاندار شده است) نیز بیشتر خواهد بود. نتایج حاصل از محلولهای استاندارد جهت رسم منحنی اتصالی برای آنتی‌بادی دوم مورد استفاده قرار می‌گیرند که حاصل اثر غلظت آنتی‌ژن بوده و با توجه به آن می‌توان مقدار آنتی‌ژن را در محلولهای مورد آزمایش به دست آورد. اگر این آزمایش با دو نوع آنتی‌بادی مونوکلونال انجام گیرد، لازم است که این آنتی‌بادیها، شاخص‌های بدون همپوشانی (non-overlapping) آنتی‌ژن را مورد شناسایی قرار دهند؛ وگرنه آنتی‌بادی دوم نمی‌تواند متصل شود. بسیاری از تست‌های انجام‌پذیر بر بالین بیمار و تست‌های خانگی منطبق بر روش الایزای ساندویچ می‌باشند که در این تست‌ها محصولات رنگی تولید شده به کمک آنزیم، به وسیلهٔ اسپکتروفتومترهای قابل حمل مشخص می‌گردند. در اکثر تست‌های خانگی از جمله تست‌های بارداری، از تکنولوژی جریان جانبی استفاده می‌شود. نمونه مورد نظر، به عنوان مثال یک قطره ادرار، به یک انتهای ماتریکس اضافه شده، به صورت خطی منتشر می‌گردد و در ابتدا با آنتی‌بادی اختصاصی آنالیت که از قبل متصل و با یک ذره (bead) و یا ماده شیمیایی رنگی نشان‌دار شده است، مواجه می‌گردد. سپس کمپلکس‌های حاوی آنتی‌بادی نشاندار و آنالیت اتصال یافته، پیشروی می‌کنند تا به واسطه یک آنتی‌بادی ثانویه که اختصاصی آنالیت می‌باشد بی‌حرکت شده و یک خط رنگی که نشان‌دهنده یک



شکل ۱–A. ELISA یا RIA به روش ساندویچ. مقدار مشخصی از یک آنتی‌بادی ثابت‌شده برای به دام انداختن به آنتی‌ژن به کار می‌رود. هرچه غلظت آنتی‌ژن بیشتر باشد، اتصال آنتی‌بادی نشاندار دوم، که یک شاخص بدون همپوشانی را بر روی آنتی‌ژن شناسایی می‌کند، افزایش می‌یابد و به این ترتیب امکان تعیین مقدار کمّی آنتی‌ژن فراهم می‌گردد.

تست مثبت است، تشکیل می‌شود. نوع دیگری از این تکنولوژی، تست رقابتی است که در آن، آنالیت موجود در نمونه با آنالیتی که از قبل اضافه شده است رقابت می‌کند و عدم تشکیل خط رنگی نشان‌دهنده یک نتیجه مثبت است.

در یک نوع از روشهای سنجش اتصال ایمنی (immunobinding assays) که از نظر بالینی حائز اهمیت است، نمونه‌های (مورد آزمایش) بیماران از نظر وجود آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن میکروبی خاص (مانند آنتی‌بادیهای واکنش‌گر با پروتئینهای حاصل از ویروس نقص ایمنی انسان [HIV] یا ویروس هپاتیت B)



شکل ۲-A. جداسازی آنتی‌ژن با روش رسوب ایمنی یا کروماتوگرافی براساس میل پیوندی. **A**) با اضافه کردن آنتی‌بادی‌های اختصاصی یک آنتی‌ژن که به ذرات نامحلول متصل شده‌اند، می‌توان آنتی‌ژن مورد نظر را از میان مخلوطی از آنتی‌ژنهای موجود در سرم یا دیگر محلولها خالص نمود. آنتی‌ژنهای متصل نشده در اثر شستشو خارج می‌شوند و می‌توان آنتی‌ژن مورد نظر را با تغییر pH یا قدرت یونی محلول و در نتیجه پائین‌آوردن افینیتی کمپلکس آنتی‌ژن-آنتی‌بادی، جدا نمود. از روش رسوب ایمنی می‌توان جهت خالص‌سازی، تعیین مقدار کمّی یا شناسایی یک آنتی‌ژن استفاده کرد. آنتی‌ژنهایی که با روش رسوب ایمنی خالص می‌شوند، اغلب با الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل آمید همراه با SDS مورد بررسی قرار می‌گیرند. **B**) اساس کروماتوگرافی میل پیوندی مشابه رسوب ایمنی است. اما در این روش آنتی‌بادیها بر سطح ذرات یا ماتریکس غیر محلول متصل شده و معمولاً در داخل یک ستون، متراکم می‌شوند. این روش اغلب برای جدا کردن آنتی‌ژنهای محلول(نشان داده شده) یا آنتی‌بادیهای اختصاصی برای آنتی‌ژنهای بی‌حرکت (ثابت شده) استفاده می‌شود.

مورد آزمایش قرار می‌گیرند تا وجود عفونت مشخص گردد. در این مورد مقدار اشباعی از آنتی‌ژن را به حفراتی از پلیت که آنتی‌بادی به آن متصل شده است، اضافه می‌کنند یا آنتی‌ژن مستقیماً به پلیت چسبانده می‌شود و سپس رقتهای متوالی از سرم بیمار به آن حفرات افزوده می‌شود. برای تشخیص میزان آنتی‌بادی بیمار که به آنتی‌ژن ثابت‌شده، اتصال یافته است از آنتی‌بادی علیه‌ایمونوگلبولین (Ig) انسانی (second anti human Ig antibody) که با آنزیم نشاندار شده است، استفاده می‌کنند.

شناسایی و تخلیص پروتئینها

از آنتی‌بادیها می‌توان برای شناسایی و تعیین هویت پروتئینها و تخلیص پروتئین‌های اختصاصی از یک مخلوط پروتئینی استفاده کرد. دو روش رایج برای شناسایی و خالص‌سازی پروتئینها، رسوب ایمنی (immunoprecipitation) و کروماتوگرافی براساس میل پیوندی ایمنی (immuno-affinity chromatography) می‌باشند. وسترن بلاتینگ (western blotting) تکنیک متداولی برای نشان‌دادن حضور و اندازهٔ (size) یک پروتئین در یک نمونهٔ بیولوژیک است.

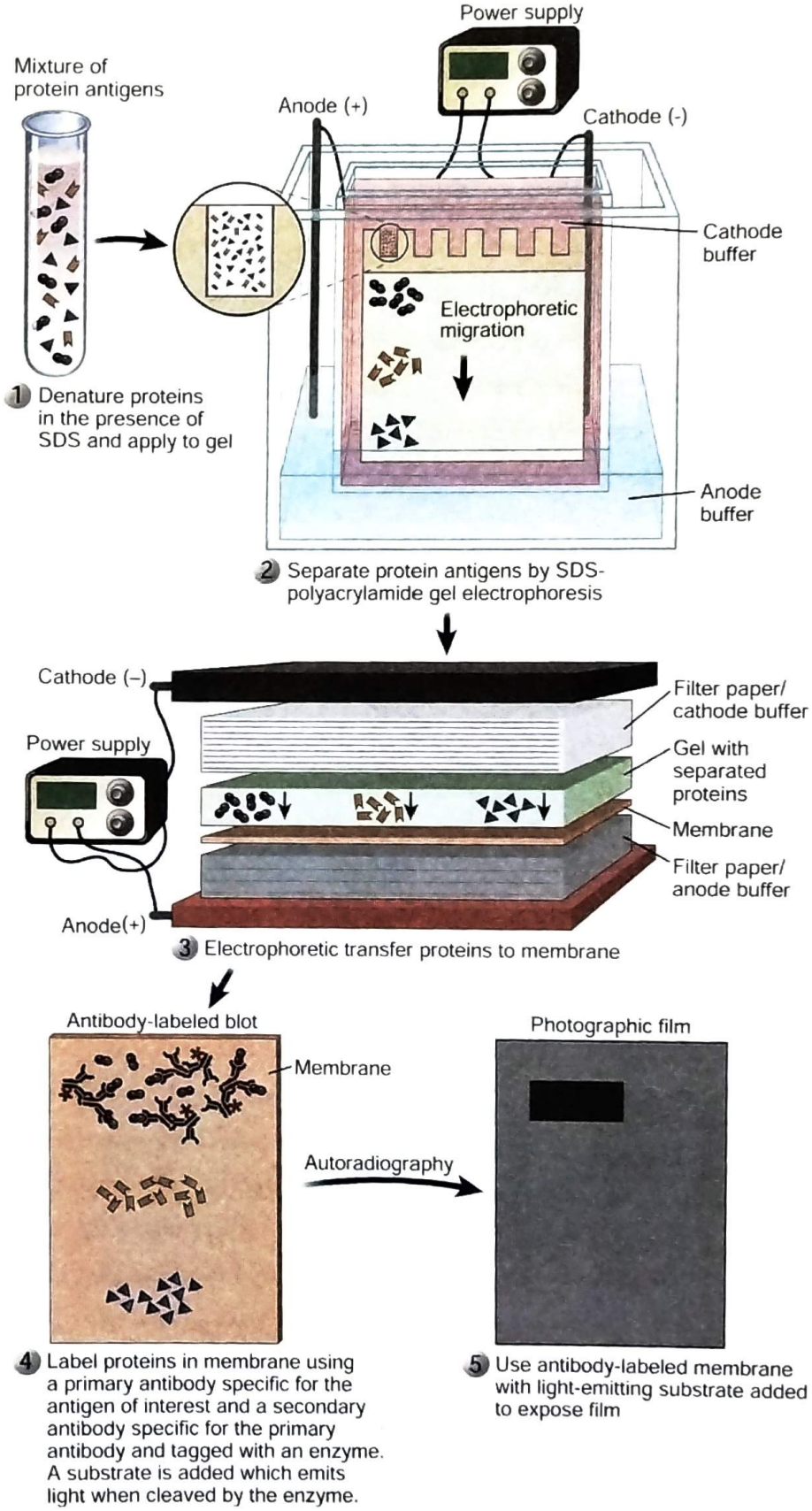
رسوب ایمنی و کروماتوگرافی بر اساس میل پیوندی ایمنی

رسوب ایمنی تکنیکی است که در آن یک آنتی‌بادی اختصاصی یک آنتی‌ژن پروتئینی در مخلوطی از پروتئین‌ها، جهت شناسایی این آنتی‌ژن خاص استفاده می‌شود (شکل A-۲A). به طور معمول آنتی‌بادی را به مخلوطی از پروتئین‌ها اضافه می‌کنند (معمولاً لیزات تهیه شده با دترجنت از سلول‌های خاص) و پروتئین A استافیلوکوک یا پروتئین G که به صورت کوالانت به ذرات آگارز متصل شده‌اند به این مخلوط اضافه می‌شود. بخش‌های Fab آنتی‌بادی به پروتئین هدف متصل شده و بخش Fc آن توسط پروتئین A یا G موجود روی ذرات به دام می‌افتد. پروتئین‌های ناخواسته که به آنتی‌بادی متصل نشده‌اند با شستشوی ذرات (اضافه‌کردن مکرر دترجنت و سانتریفیوژ کردن) حذف می‌شوند. از سوی دیگر، ذرات سوپرپارامغناطیس کوت شده با پروتئین A یا G می‌توانند بجای ذرات آگارز مورد استفاده قرار گیرند و بعد از اضافه‌شدن به مخلوط پروتئینی، این ذرات می‌توانند به واسطه آهنرباهای قوی جدا گردند. پروتئین اختصاصی که توسط آنتی‌بادی شناسایی شده و به آن متصل گردیده است، را می‌توان از ذرات مغناطیسی و یا آگارز شست و شو داد و با استفاده از یک ماده دناتوره کننده قوی (مانند سدیم دودسیل سولفات) از آنتی‌بادی‌ها تفکیک کرد؛ سپس پروتئین‌ها را توسط الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل آمید همراه با سدیم دودسیل سولفات (SDS-PAGE) از هم جدا کرد. پروتئین‌ها را می‌توان پس از الکتروفورز با رنگ‌آمیزی ژل پلی‌آکریل آمید با یک رنگ پروتئینی یا به وسیلهٔ وسترن بلات (در ادامه خواهد آمد) تشخیص داد. اگر مخلوط اولیه حاوی پروتئین‌های نشان‌دار شده با ماده رادیواکتیو باشد، پروتئین‌های اختصاصی را که با آنتی‌بادی و به روش ایمونوپرسیپیتاسیون توسط رسب داده شده‌اند، می‌توان با اتوفلوروگرافی یا اتورادیوگرافی مشخص کرد، به این ترتیب که باندهای پروتئینی روی فیلم اشعه X قرار داده شده بر روی ژل خشک شده SDS- پلی‌اکریل آمید که حاوی پروتئین‌های تفکیک شده می‌باشد، ظاهر می‌شوند.

ایمونوافینیتی کروماتوگرافی، نوعی از کروماتوگرافی میل پیوندی، یک روش خالص‌سازی است که در آن از آنتی‌بادی‌های چسبیده به یک فاز نامحلول، برای خالص‌سازی آنتی‌ژن‌ها از یک محلول استفاده می‌شود (شکل A-۲B). آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژن مورد نظر را با اتصال کوالانت، به یک نگاهدارندهٔ جامد (solid support) نظیر ذرات آگارز فشرده شده در یک ستون متصل می‌کنند. مخلوط پیچیده‌ای از آنتی‌ژنها از بین ذرات عبور داده می‌شوند تا امکان اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی شناسایی کننده آن فراهم گردد. مولکولهای اتصال‌نیافته را با عمل شستشو خارج می‌کنند و برای جداکردن آنتی‌ژن اتصال‌یافته، pH را تغییر می‌دهند یا آن را با غلظت بالای نمک یا سایر شرایط شکننده پیوندهای هیدروژنی که قادر به شکستن اتصالات آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی می‌باشد، مجاور می‌کنند. از همین روش می‌توان برای خالص‌سازی آنتی‌بادیها از مایع روئی کشت یا مایعات طبیعی نظیر سرم استفاده کرد که در این حالت ابتدا آنتی‌ژن را به ذرات (beads) متصل می‌کنند و سپس مایع روئی یا سرم را از بین ذرات عبور می‌دهند. هویت پروتئین تخلیص شده را می‌توان با استفاده از اسپکترومتری جرمی به طور قطعی مشخص کرد. این رویکرد جهت شناسایی قطعی آنتی‌ژن‌های اختصاصی مورد استفاده قرار می‌گیرد. علاوه بر این، رسوب ایمنی به همراه اسپکترومتری جرمی می‌تواند همه پروتئین‌هایی که با پروتئین شناسایی شده توسط آنتی‌بادی اختصاصی، کمپلکس تشکیل داده‌اند را به طور دقیق شناسایی کند.

وسترن بلاتینگ

وسترن بلاتینگ (شکل A-۳) برای تشخیص و نیز تعیین مقدار نسبی و وزن مولکولی یک پروتئین در مخلوطی از



شکل ۳-۸. تشخیص آنتی‌ژنها با روش وسترن بلاتینگ. آنتی‌ژن‌های پروتئینی که با روش الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل آمید همراه با سدیم دودسیل سولفات (SDS-PAGE) جدا گردیده و به یک غشاء منتقل شده‌اند را می‌توان با آنتی‌بادیهایی تشخیص داد که خودشان در واقع با آنتی‌بادی‌های ثانویه کونژوگه با یک آنزیم مانند (horseradish peroxidease [HRP]) یا یک فلورکروم آشکار می‌شوند.

پروتئینها یا سایر مولکولها بکار می‌رود. ابتدا جداسازی آنالیتیکی که معمولاً به وسیله SDS-PAGE است، بر روی مخلوط انجام می‌گیرد تا آنکه پروتئینهای مختلف براساس وزن مولکولی خود در ژل قرار گیرند. سپس پروتئینهایی که به طور مرتب جدا شده‌اند و به وسیلهٔ الکتروفورز از ژل جداکننده پلی‌آکریل آمید به یک غشاء نگاهدارنده منتقل می‌شوند، به طوری که غشاء یک کپی از ماکرومولکولهایی را که به طور مرتب روی ژل جدا شده‌اند، دریافت می‌کند. در جریان روند انتقال، SDS از پروتئین جدا می‌شود و معمولاً پروتئین بر اثر تاخوردگی مجدد، دوباره شاخص‌های آنتی‌ژنی طبیعی خود را باز می‌یابد. سپس می‌توان موقعیت آنتی‌ژن پروتئینی موجود بر روی غشاء را با استفاده از اتصال آنتی‌بادی نشاندار نشده که برای آن پروتئین ویژگی دارد، (آنتی‌بادی اولیه) و به دنبال آن آنتی‌بادی ثانویه نشان‌دار علیه آنتی‌بادی اولیه تعیین کرد. این روش اطلاعاتی در مورد سایز و مقدار نسبی آنتی‌ژن (که با استفاده از اسکن کمی، می‌تواند دقیق و تکرارپذیر باشد) فراهم می‌کند. به طور کلی پروب‌های آنتی‌بادی ثانویه با آنزیم‌هایی نشان‌دار شده‌اند که سیگنال‌های کمی لومینسانس تولید می‌کنند و اثری روی فیلم عکس‌برداری ایجاد می‌کنند. رنگ‌های فلوروفور نزدیک مادون قرمز را نیز می‌توان برای نشان‌دارکردن آنتی‌بادی‌ها به کار برد و نوری که با تحریک‌کردن آنها ساطع می‌شود، مقادیر آنتی‌ژن را دقیق‌تر از روش آنتی‌بادی‌های ثانویه متصل به آنزیم تعیین می‌کنند. برای افزایش‌دادن حساسیت و ویژگی این روش، می‌توان برای آغاز کار از پروتئینهایی که با روش رسوب ایمنی جدا شده‌اند بجای مخلوط‌های پروتئینی دست‌نخورده استفاده کرد. این تکنیک متوالی، مخصوصاً برای تشخیص واکنشهای متقابل پروتئین ـ پروتئین بسیار سودمند است. برای مثال اتصال فیزیکی دو پروتئین مختلف بر سطح یک لنفوسیت را می‌توان با رسوب ایمنی عصاره غشاء از طریق استفاده از یک آنتی‌بادی اختصاصی علیه یکی از پروتئین‌ها و جستجوی پروتئین دیگر که در اثر رسوب ایمنی بهمراه پروتئین اول رسوب کرده است، ارزیابی کرد. برای این منظور، وسترن‌بلات حاصل از رسوب ایمنی را در معرض آنتی‌بادی نشاندار ضدپروتئین دوم قرار می‌دهند.

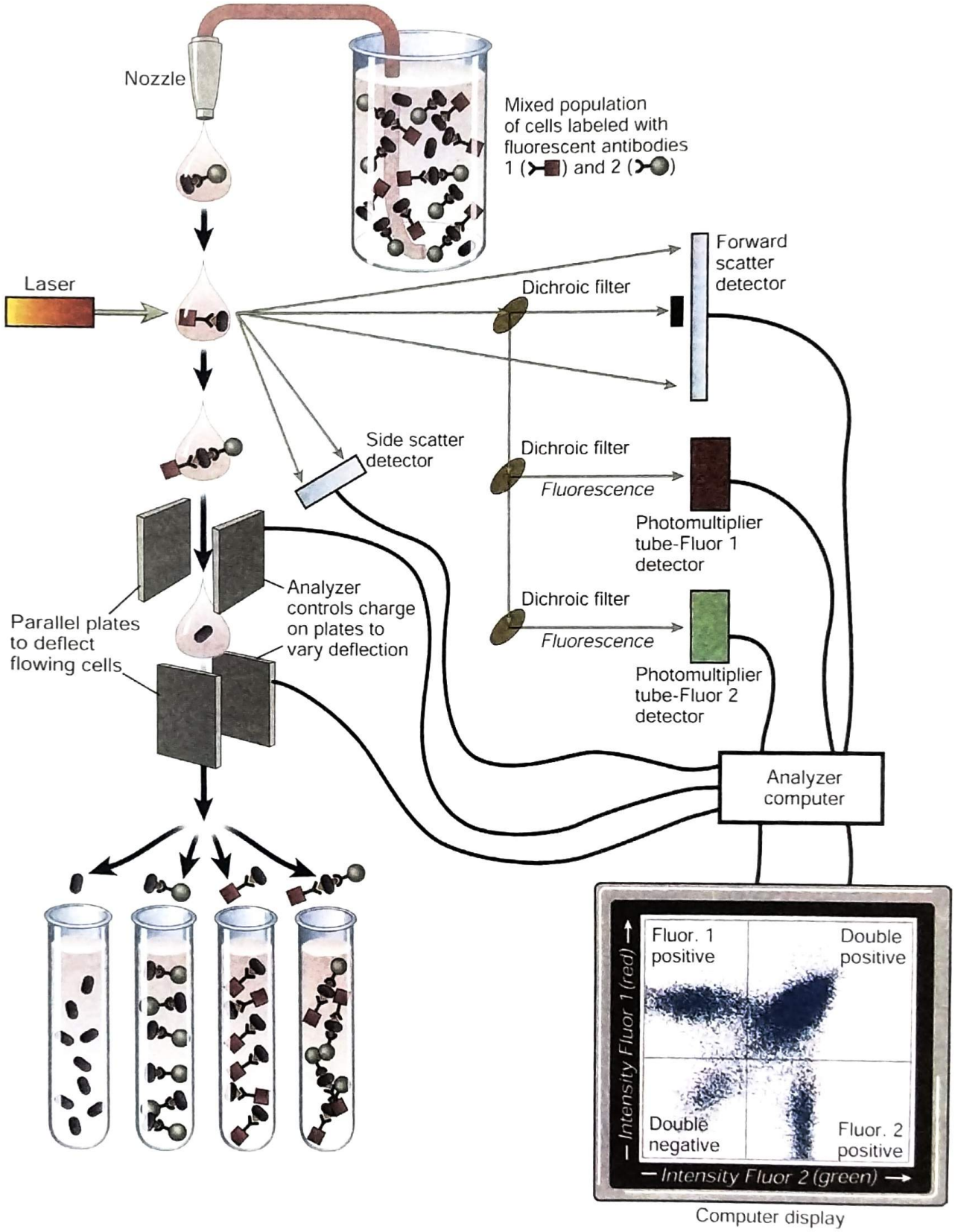
شوخی یک بیوشیمیست باعث شده است تا تکنیک مربوط به انتقال‌دادن پروتئینها از ژل به غشاء وسترن‌بلاتینگ نامیده شود. ساترن (Southern) نام خانوادگی دانشمندی است که برای اولین بار لکه‌های DNA را از ژل جداکننده به یک غشاء انتقال داد و از آن به بعد، این روش ساترن بلاتینگ (Southern blotting) نامیده شد. به همین ترتیب، نورترن بلاتینگ (Northern blotting) به تکنیک مربوط به انتقال RNA از ژل به غشاء و وسترن بلاتینگ به انتقال پروتئین از ژل به غشاء اطلاق شده است.

نشاندارکردن و تشخیص آنتی‌ژنها در سلولها و بافتها

آنتی‌بادیهایی که برای آنتی‌ژنهای موجود بر سطح یا در درون انواع خاصی از سلولها ویژگی دارند، معمولاً برای تعیین هویت این سلولها در بافتها یا سوسپانسیونهای سلولی و نیز برای جداسازی آنها از مخلوط جمعیتهای سلولی بکار می‌روند. در این روشها، می‌توان آنتی‌بادی را با مادهٔ رادیواکتیو، آنزیم و یا رایج‌تر از همه با مادهٔ فلورسانس نشاندار کرد و از یک سیستم تشخیصی برای تعیین آنتی‌بادی اتصال یافته، استفاده نمود. از آنتی‌بادی‌های متصل به ذرات مغناطیسی (magnetic beads) می‌توان برای جداسازی فیزیکی سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های خاصی را بارز می‌کنند، استفاده کرد.

فلوسیتومتری

رده، مرحلهٔ بلوغ یا وضعیت فعالیت یک سلول را اغلب می‌توان با بررسی بروز مولکولهای مختلف بر سطح سلولها یا در درون آنها تشخیص داد. برای انجام این تکنیک، سلولها را با پروب‌های نشاندار شده با مواد فلورسانس که برای آن مولکولها ویژگی دارند، رنگ می‌کنند و میزان فلورسانس منتشره از سلول را اندازه می‌گیرند (شکل ۴-A). فلوسیتومتر (flow cytometer) یک دستگاه پیشرفته است که می‌تواند فلورسانس را در هر یک از سلولها در یک سوسپانسیون شناسایی نماید و در نتیجه تعداد سلولهای بروزدهندهٔ مولکولی را که پروب فلورسانس به آن اتصال یافته است، و نیز میزان بروز مولکول در هر سلول را تعیین نمود. سوسپانسیون‌های سلولی را با پروبهای نشاندار شده با مواد فلورسانس انکوبه می‌کنند و میزان پروب اتصال یافته به هر یک از سلولهای جمعیت را با عبور پیاپی سلولها از درون یک فلوریمتر (fluorimeter) (یک سلول در هر لحظه) با منبع نور



شکل ۴-A. اصول فلوسیتومتری و تفکیک سلولهای فعال‌شده با فلورسانس. با برخورد پرتو لیزر با طول موج مشخص، نوری که از نمونه ساطع می‌شود، از نظر پراکنش جانبی و مقابل آنالیز می‌گردد و همچنین نور فلورسنت در دو طول موج یا بیشتر، که به‌فلوروکروم‌های متصل‌شده به آنتی‌بادی‌ها بستگی دارد، سنجیده می‌شود. در این شکل، جداشدن براساس دو نوع مارکر آنتی‌ژنی می‌باشد (تفکیک دورنگی [two-color sorting]). دستگاه‌های جدید به طور معمول جمعیتهای سلولی را براساس سه یا تعداد بیشتری از پروب‌های رنگی مختلف، آنالیز و تفکیک می‌کنند.

لیزری محاسبه می‌نمایند. برای مقایسهٔ مقادیر نسبی یک مولکول خاص در جمعیتهای سلولی مختلف می‌توان هر جمعیت را با پروب یکسانی رنگ کرد و مقدار فلورسانس منتشره را اندازه‌گیری نمود. در آماده‌سازی برای بررسی‌های فلوسیتومتری، سوسپانسیون‌های سلولی با پروب‌های فلورسانس مورد نظر رنگ‌آمیزی می‌شوند. معمولاً این پروب‌ها، آنتی‌بادیهای نشاندار با مواد فلوروکروم هستند که برای یک مولکول سطحی سلول ویژگی دارند. از طرف دیگر، برای رنگ‌آمیزی مولکولهای سیتوپلاسمی باید نفوذپذیری سلولها را به طور گذرا افزایش داد تا آنتی‌بادیهای نشاندار بتوانند از طریق غشای پلاسمایی وارد سلول شوند. علاوه بر آنتی‌بادیها، نشانگرهای فلورسانس مختلف برای غلظتهای یونی درون سیتوپلاسمی و قدرت اکسیداسیون ـ احیاء نیز می‌توانند با فلوسیتومتری تشخیص داده شوند. با بررسی فلوسیتومتری سلول‌هائی که با پروب‌های فلورسانس اتصال یابنده به DNA نظیر پروپیدیوم ایوداید (propidium iodide) رنگ‌آمیزی شده‌اند، می‌توان مطالعاتی در زمینهٔ چرخهٔ سلولی انجام داد. سلول‌های آپوپتوتیک را می‌توان با بکارگیری پروب‌های فلورسانس نظیر آنکسین V (Annexin V) شناسایی کرد. این پروب‌ها به فسفولیپیدهایی متصل می‌شوند که به طور غیرطبیعی بر سطح سلول‌های مرده بروز می‌کنند. دستگاههای فلوسیتومتر جدید به شکل معمول، تا ۳۰ نشانگر (label) فلورسانس رنگی مختلف راکه هر یک به یک آنتی‌بادی یا پروب متفاوت متصل شده‌اند، شناسایی می‌نمایند. این تکنیک امکان می‌دهد تا بروز تعداد زیادی ترکیبات مولکولی مختلف توسط یک سلول، به طور همزمان مورد بررسی قرار گیرد. دستگاه فلوسیتومتر علاوه بر تشخیص سیگنالهای فلورسنت خصوصیات سلولها را از نظر پراکنش نوری جانبی و مقابل (side & forward light scattering) که به ترتیب بیانگر پیچیدگی درونی و اندازه سلول‌هاست، ارزیابی می‌کند. این اطلاعات غالباً برای تشخیص انواع مختلف سلولها کاربرد دارند. بعنوان مثال نوتروفیل‌ها بخاطر دارا بودن گرانولهای سیتوپلاسمی در مقایسه با لنفوسیتها، پراکنش جانبی (side scatter) بیشتری ایجاد می‌کنند و مونوسیت‌ها به خاطر اندازه‌شان، پراکنش مقابل (forward scatter) بیشتری دارند. پراکنش نوری و داده‌های فلورسانس که به وسیله فلوسیتومتر به دست آمده‌اند، توسط نرم‌افزارهای اختصاصی آنالیز می‌شوند تا زیرمجموعه‌هایی از سلول‌ها که ترکیبات متفاوتی از مولکول‌ها را بروز می‌دهند و نیز، مقدار نسبی هر مولکول موجود درون و یا روی هر سلول را تعیین کرد.

یک تکنولوژی بر مبنای آنتی‌بادی که اخیراً توسعه یافته است، سایتومتری جرمی (mass cytometry) نامیده می‌شود. در این تکنولوژی جریان تک سلول از دستگاه فلوسیتومتر با طیف‌سنجی جرمی (mass spectrometry) همراه شده است. ابزار تجاری در دسترس که برای این هدف مورد استفاده قرار می‌گیرد **CyTOF** نام دارد «TOF» نشان‌دهنده این است که این دستگاه از نوع (time-of-flight) سایتومتر جرمی است. آنتی‌بادی‌های اختصاصی مولکول مورد نظر با هر یک از تعداد بیشمار فلزات سنگین نشاندار می‌شوند، به صورتی که ایزوتوپ‌های متفاوتی برای نشاندار کردن هر آنتی‌بادی اختصاصی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این آنتی‌بادی‌ها با جمعیت سلولی مورد مطالعه انکوبه شده و سلول‌ها با ابزار CyTOF که قادر است روی یک سلول منفرد طیف‌سنجی جرمی انجام دهد، مورد آنالیز قرار می‌گیرند. برخلاف نشانگرهای فلورسنت، انواع مختلف و متعدد ایزوتوپ‌های فلزات سنگین می‌توانند توسط طیف‌سنجی جرمی بدون ایجاد تداخل، تفکیک داده شوند، به همین جهت امکان ردیابی همزمان ۱۰۰ مولکول مختلف در یک سوسپانسیون سلولی منفرد فراهم می‌گردد. داده‌های به دست آمده از دستگاه CyTOF نیاز به آنالیز نرم‌افزاری بیوانفورماتیک دارند تا زیرمجموعه‌هایی از سلول‌های آنالیز شده که ترکیبات متفاوتی از مولکول‌ها را بروز می‌دهند، تعیین کرده و مقدار آنها را مشخص نمود. این مولکول‌ها توسط آنتی‌بادی‌های نشان‌دار شده، شناسایی می‌شوند.

روش‌های سنجش سایتوکاین با استفاده از Bead (Cytokine Bead Assasys)

در این روش‌ها، تعیین غلظت بسیاری از سایتوکاین‌های متفاوت (و سایر پروتئین‌ها) می‌تواند به طور همزمان در یک محلول با حجم کم صورت گیرد. ذرات (Beads) با اندازه میکروسکوپی و سایزهای مختلف با مقادیر متفاوتی از فلوروکروم‌هایی همچون آلوفیکوسیانین (APC) نشاندار شده و با آنتی‌بادی اختصاصی سایتوکاین پوشانده می‌شوند.

ذرات با هر نوع اختصاصیت ضد سایتوکاینی، براساس سایز و شدت فلورسانس از یکدیگر تمیز داده می‌شوند. این ذرات با محلول‌های مورد آزمایش همچون سرم و مایع رویی کشت لنفوسیت، که حاوی سایتوکاین‌های متعددی هستند، مخلوط می‌شوند. هر سایتوکاین فقط به ذره‌ای با سایز مشخص و شدت فلورسانس خاص متصل خواهد شد. برای تشکیل ساندویچ آنتی‌ژن- آنتی‌بادی آنتی‌بادی‌های تشخیصی بیوتینه که اختصاصی هر سایتوکاین می‌باشند اضافه می‌شود و به منظور تشخیص این ساندویچ‌ها، استرپتاویدین کونژوگه با فیکواریترین (PE) مورد استفاده قرار می‌گیرد. ذرات به طور همزمان با دستگاه تشخیصی دو لیزری مبتنی بر جریان بررسی می‌شوند. یک لیزر، با شناسایی ذره، سایتوکاین مورد نظر را تشخیص می‌دهد. لیزر دیگر، شدت سیگنال فلورسانس PE را اندازه‌گیری می‌کند که به طور مستقیم با میزان سایتوکاین اتصالی مرتبط می‌باشد. محلول‌های استاندارد با غلظت‌های مشخص سایتوکاین‌ها برای رسم منحنی‌های استاندارد مورد استفاده قرار می‌گیرند. به وسیله این منحنی‌ها می‌توان مقدار سایتوکاین را در نمونه مورد آزمایش تعیین کرد.

تخلیص سلول‌ها (Purification of cells)

تفکیک‌کنندهٔ سلولهای فعال‌شده با فلورسانس (fluorescent-activated cell sorter [FACS]) نوعی فلوسیتومتر است که شخص را قادر می‌سازد تا جمعیتهای مختلف سلولی را براساس نوع و میزان اتصال پروب فلورسانس تفکیک نماید. در این تکنیک، سلولها را در میدانهای الکترومغناطیسی (electromagnetic fields) که شدت و جهت آنها برحسب شدت سیگنال فلورسانس تغییر می‌کند، به طور متفاوتی منحرف می‌کنند (شکل A-۴). سلول‌ها را می‌توان با آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با فلورسانس در محیط خارج از بدن نشاندار کرد یا در موارد بررسی حیوانات آزمایشگاهی، نشاندارکردن از طریق بروز ترانس‌ژن‌هایی که پروتئین‌های فلورسانس نظیر پروتئین فلورسانس سبز (green fluorescent protein) را کد می‌کنند، انجام می‌شود (تکنیک ترانس‌ژنیک، بعداً در این ضمیمه بحث خواهند شد).

یک تکنیک رایج دیگر برای خالص‌سازی سلول‌ها با فنوتیپ خاص، بر مبنای آنتی‌بادی‌های متصل به ذرات مغناطیسی (magnetic beads) است. این عوامل ایمونومغناطیس (immunomagnetic reagents) برحسب ویژگی آنتی‌بادی به کار رفته به سلول‌های ویژه‌ای متصل می‌شوند و سپس سلول‌های متصل شده را می‌توان با بکاربردن آهنربای قوی از سوسپانسیون بیرون کشید.

ایمونوفلورسانس و ایمونوهیستوشیمی

به کمک آنتی‌بادیها می‌توان توزیع آناتومیک یک آنتی‌ژن را در بافت یا درون قسمتهای مختلف یک سلول تعیین نمود. برای این منظور، بافت یا سلول را با یک آنتی‌بادی نشاندار با فلوروکروم یا آنزیم انکوبه می‌کنند و سپس با توجه به محل قرارگرفتن مادهٔ نشانگر که با میکروسکوپ مناسبی تعیین می‌شود، موقعیت آنتی‌ژن را مشخص می‌نمایند. در نوع قدیمی این روش که به نام ایمونوفلورسانس (immunofluorescence) نامیده می‌شود، آنتی‌بادی را با یک مادهٔ فلورسنت نشاندار نموده و سپس آنرا به یک لایهٔ سلولی یا برش منجمد شده (frozen section) بافت اضافه می‌کردند تا به آن متصل گردد. سلولها یا بافتهای رنگ‌آمیزی شده را با میکروسکوپ فلورسانس جهت تعیین محل قرارگیری آنتی‌بادی مورد بررسی قرار می‌دادند. حساسیت (sensitivity)، با استفاده از روش‌های تقویت آنزیمی جهت شناسایی رنگ‌های فلورسنت به طور چشمگیری افزایش یافته است. امروزه میکروسکوپ‌های ایمونوفلورسانس همراه با ابزارهای خودکار اسکن کننده لام و نیز ابزارهای تصویربرداری چندطیفی استفاده می‌شوند که می‌توانند تداخلات ناشی از سیگنال‌های به دست آمده از فلوروفورهایی با طول موج بسیار نزدیک به هم را بکاهند و این امکان را فراهم کنند که تعداد بسیار زیادی از پروب‌های فلورسنت جهت رنگ‌آمیزی چندرنگی بافت‌ها مورد استفاده قرار گیرند. در حال حاضر با استفاده از رویکردهای بازیابی آنتی‌ژن، ایمونوفلورسانس چندطیفی همراه با تقویت سیگنال، ابزارهای اسکن کننده لام و تصویربرداری چندطیفی، امکان نمایان کردن و کمی‌سازی هر زیررده (subset) شناخته شده‌ای از سلول T، سلول‌های B مختلف و همچنین ماکروفاژها در یک لام منفرد از یک بافت تثبیت شده وجود دارد. اگرچه این روش حساسیت زیادی دارد، ولی

میکروسکوپ فلورسانس ابزار ایده‌آلی برای تشخیص جزئیات ساختاری سلول یا بافت نمی‌باشد چون نسبت سیگنالهای واقعی به غیرواقعی (signal-to-noise ratio) در آن پایین است. آنالیز بیشتر گرانول‌ها در ساختارهای درون سلولی را می‌توان به وسیله میکروسکوپ هم‌کانون (confocal) و میکروسکوپ چندفوتونه (multi-photon) که امکان تصویربرداری زنده از بافت‌ها را فراهم می‌کند محقق کرد؛ میکروسکوپ هم کانون جهت حذف نور فلورسانس غیرمتمرکز از تکنولوژی تفکیک نوری استفاده می‌نماید و میکروسکوپ چندفوتونه از تشکیل نور غیرمتمرکز جلوگیری می‌کند.

یک رویکرد کلاسیک دیگر برای آنالیز آنتی‌ژن‌ها در بافت‌ها استفاده از آنتی‌بادی‌های متصل به آنزیم‌ها می‌باشد که باعث تبدیل سوبسترای بی‌رنگ به مواد رنگی غیرمحلولی می‌شوند که در محل آنزیم رسوب می‌نمایند؛ اما این رویکرد برای آنالیزهای ایمونوهیستوشیمی، امکان نمایان کردن تعداد محدودی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی را در یک زمان فراهم می‌کند. سپس از یک میکروسکوپ نوری معمولی برای تعیین محل آنتی‌بادی در سلول یا بافت رنگ‌آمیزی شده، استفاده می‌شود. در رایج‌ترین نوع این روش از آنزیم horseradish peroxidase استفاده می‌گردد که به نام تکنیک ایمونوپراکسیداز (immunoperoxidase technique) نامیده می‌شود. آنزیم مورد استفادهٔ دیگر آلکالن فسفاتاز (alkaline phosphatase) است. در صورت استفادهٔ همزمان از آنتی‌بادیهای مختلف که به آنزیمهای متفاوتی متصل شده‌اند، می‌توان محل قرارگیری آنتی‌ژنهای مختلف را به طور همزمان و با دو رنگ متفاوت مشخص کرد. در روش دیگر، آنتی‌بادی را به یک پروب غنی از الکترون (electron-dense probe) مانند طلای کولوئیدی متصل می‌کنند و برای تعیین محل قرارگیری آن در داخل سلول از میکروسکوپ الکترونی استفاده می‌نمایند، روشی که ایمونوالکترون میکروسکوپی (immunoelectron microscopy) نامیده می‌شود. از ذرات طلای با اندازه‌های مختلف، برای تعیین همزمان موقعیت آنتی‌ژنهای گوناگون در سطح فراساختاری (ultrastructure) استفاده می‌شود.

در تمام روشهای ایمونومیکروسکوپی (immunomicroscopic methods) برای تقویت سیگنال می‌توان از روشهای ساندویچ استفاده نمود. برای مثال، بجای متصل‌کردن آنزیم horseradish peroxidase به آنتی‌بادی موشی اختصاصی علیه آنتی‌ژن مورد نظر، می‌توان آن را به آنتی ـ آنتی‌بادی دوم (مانند آنتی‌بادی خرگوشی بر علیه Ig موشی) متصل کرد که خود جهت اتصال به آنتی‌بادی غیرنشاندار اول بکار می‌رود. زمانی که نشانگر (label) مستقیماً به آنتی‌بادی اختصاصی اولیه متصل می‌شود، روش را مستقیم (direct) و هنگامی که مادهٔ نشانگر به آنتی‌بادی دوم یا حتی سوم چسبانده می‌شود، روش را غیرمستقیم (indirect) می‌نامند. در برخی از موارد، از مولکولهای دیگری غیر از آنتی‌بادی در روشهای غیرمستقیم استفاده می‌شود. برای نمونه، می‌توان پروتئین A استافیلوکوک را که به IgG متصل می‌شود یا اویدین (avidin) را که به آنتی‌بادیهای اولیهٔ نشاندارشده با بیوتین (biotin) اتصال می‌یابد، به مواد فلوروکروم یا آنزیمها متصل کرد.

در نوع جدیدی از این روش‌ها که تصویربرداری پرتو یونی چندگانه (multiplexed ion beam imaging) نامیده می‌شود، از آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با ایزوتوپ استفاده می‌گردد. این روش می‌تواند به صورت همزمان تا ۴۰ آنتی‌ژن را شناسایی کند و بنابراین توزیع فضایی بسیاری از مولکول‌ها و سلول‌های مختلف در یک بافت را تعیین می‌کند.

سنجش واکنش‌های متقابل آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی

در بسیاری از موارد، دانستن میل پیوندی (affinity) یک آنتی‌بادی برای یک آنتی‌ژن، یعنی قدرت اتصال یک آنتی‌بادی منفرد به یک آنتی‌ژن، بسیار مهم است. میل پیوندی به صورت ثابت تفکیک تعادلی (K_d) اندازه‌گیری و بیان می‌شود. K_d کمتر، بیانگر میل پیوندی بیشتر می‌باشد. اثربخشی آنتی‌بادی‌ها در حفاظت علیه عفونت یا کارایی یک آنتی‌بادی مونوکلونال به عنوان مادهٔ واکنشگر تجربی یا درمانی به میل پیوندی آن بستگی دارد. میل پیوندی آنتی‌بادی برای آنتی‌ژن‌های کوچک (مانند هاپتن‌ها) قبلاً با روش **دیالیز تعادلی** (equilibrium dialysis) محاسبه می‌شد. در این روش، دو محفظه پر از مایع وجود دارد که به وسیله یک غشای نیمه تراوا (semi permeable) از هم جدا می‌شوند. این غشاء به آنتی‌ژن اجازه عبور داده اما به آنتی‌بادی اجازه عبور نمی‌دهد. مقدار مشخصی از آنتی‌ژن در

یک محفظه و مقدار مشخصی از آنتی‌بادی در محفظه دیگر ریخته می‌شود. بعد از مدتی، تعادل برقرار می‌شود و غلظت آنتی‌ژن اتصال نیافته درهر دو محفظه برابر می‌گردد اما مقدار اضافی از آنتی‌ژن در محفظه حاوی آنتی‌بادی وجود دارد که چون به آنتی‌بادی متصل است، نمی‌تواند از طریق غشا انتشار یابد و از محفظه خارج شود. مقدار این آنتی‌ژن اضافی به غلظت آنتی‌ژن آزاد اصلی، غلظت آنتی‌بادی و ثابت تفکیک (K_d) (dissociation constant) میان‌کنش اتصالی بستگی دارد. K_d می‌تواند با اندازه‌گیری غلظتهای آنتی‌ژن و آنتی‌بادی به روش اسپکتروسکوپی (spectroscopy) یا سایر روشها مانند نشانگرهای روی آنتی‌بادی و آنتی‌ژن، محاسبه گردد.

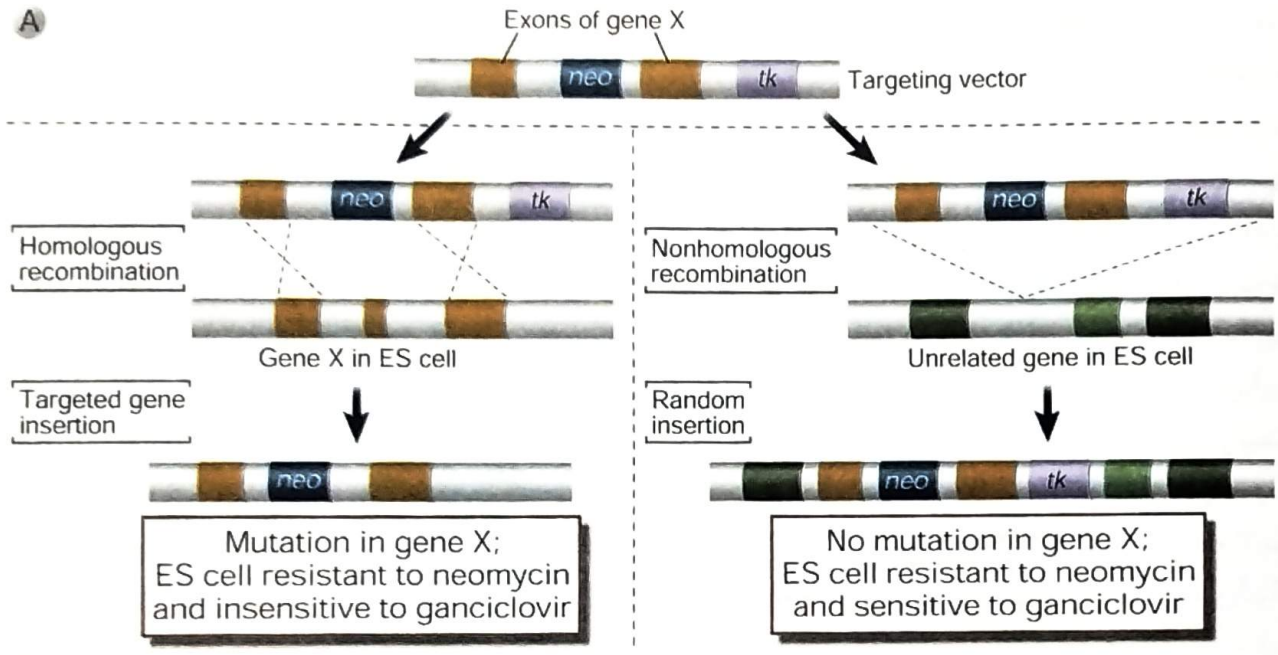
یک روش جدیدتر جهت تعیین K_d که امروزه مرسوم‌تر می‌باشد، اندازه‌گیری سرعت تشکیل و تفکیک کمپلکس آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی بر روی یک سطح جامد با به کارگیری تکنیک‌های نوری خاص مانند رزونانس پلاسما سطحی (surface plasma resonance, SPR) یا تفاوت در انعکاس انتشار مورب تعدیل شده به واسطه پولاریزاسیون (polarization-modulated oblique-incidence reflectivity difference, OI-DR) می‌باشد. در این تکنیک‌ها، آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی بر روی یک سطح فلزی جامد نازک (در SPR) و یا سطح شیشه‌ای (در OI-DR) تثبیت شده و لیگاند (آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن) از روی این سطوح عبور داده می‌شود. یک پرتو لیزر تک‌رنگ متمرکز با یک زاویه مشخص بر این سطوح تابانده شده و نور منعکس شده آنالیز می‌گردد. تغییرات در سطوح که به علت تشکیل و یا تفکیک کمپلکس آنتی‌ژن- آنتی‌بادی ایجاد می‌شوند، موجب ایجاد تغییرات ویژه‌ای در نور منعکس شده (به صورت متمایز برای هر روش) می‌گردد. این تغییرات برای تعیین سرعت تشکیل و تفکیک کمپلکس ایمنی به کار می‌رود که تا اندازه‌ای به غلظت آنتی‌بادی و آنتی‌ژن و میل پیوندی واکنش میان آن دو بستگی دارد. برای محاسبهٔ **ثابت سرعت اتصال** (on rate constant [k_{on}]) و **ثابت سرعت تجزیه** (off rate constant [k_{off}]) می‌توان با استفاده از تکنیک‌های نوری سرعت واقعی اتصال یا تفکیک را به ترتیب اندازه‌گیری نمود. نسبت k_{off}/k_{on} معادل ثابت تفکیک (K_d) می‌باشد.

موش‌های ترانس‌ژنیک و هدف قراردادن ژن‌ها

برای اینکه عملکردهای فرآورده‌های ژنی خاصی را در بدن موجود زنده مورد مطالعه قرار دهیم، از سه روش مهم و مرتبط می‌توان استفاده کرد؛ ایجاد موشهای با ژن انتقالی معمول (transgenic mice) که ژن خاصی را در یک بافت مشخص به صورت نابجا بروز می‌دهند، پدیدآوردن موشهای حذف ژن شده (knockout mice) که در آنها با استفاده از اختلال هدف‌دار، عملکرد ژن خاصی را متوقف می‌کنند و تولید موش‌هایی که در آنها یک ژن موجود در ژنوم با شکل تغییر یافته‌ای از همان ژن جایگزین می‌شود (knockin mice). رویکرد knockin می‌تواند هم یک ژن طبیعی را با یک ژن موتاسیون یافته جایگزین کند یا یک ژن موتاسیون یافته موجود را با یک فرم طبیعی آن اصلاح نماید. این روش‌ها که مبتنی بر موش‌های مهندسی ژنتیکی هستند، به صورت گسترده‌ای برای آنالیز تعداد زیادی از پدیده‌های بیولوژیک مانند بسیاری از جنبه‌های پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو مورد استفاده قرار می‌گیرند.

برای ایجاد موشهای ترانس‌ژنیک معمول توالی‌هایی از DNA بیگانه موسوم به ترانس‌ژن (transgene) را وارد پرونوکلئوس تخمهای بارورشدهٔ موش نموده و این تخمها را در لولهٔ تخمدان موشهای ماده‌ای که به طور کاذب باردار می‌شوند، قرار می‌دهند. به طور معمول، در صورتی که چند صد کپی از یک ژن به داخل پرونوکلئوس تزریق شود، حدود ۲۵٪ از موشهای متولدشده ترانس‌ژنیک خواهند بود. تعداد یک تا پنجاه کپی از ترانس‌ژن، به صورت پشت سرهم در یکی از مکانهایی که کروموزوم به طور اتفاقی شکسته است، وارد شده و سپس به صورت یک صفت مندلی ساده به ارث می‌رسند. از آنجایی که معمولاً جایگزینی ترانس‌ژن پیش از همانندسازی DNA صورت می‌گیرد، اکثر موالید ترانس‌ژنیک (حدوداً ۷۵٪) در تمامی سلولهای خود از جمله سلول‌های زایا (germ cells) دارای این ترانس‌ژن می‌باشند. در اکثر موارد، جایگزینی DNA بیگانه عملکرد طبیعی ژن را مختل نمی‌کند. همچنین موشهای پدیدآمده، از لحاظ ترانس‌ژن هتروزیگوت هستند اما می‌توان از آمیزش آنها رده‌های هموزیگوت نیز به دست آورد.

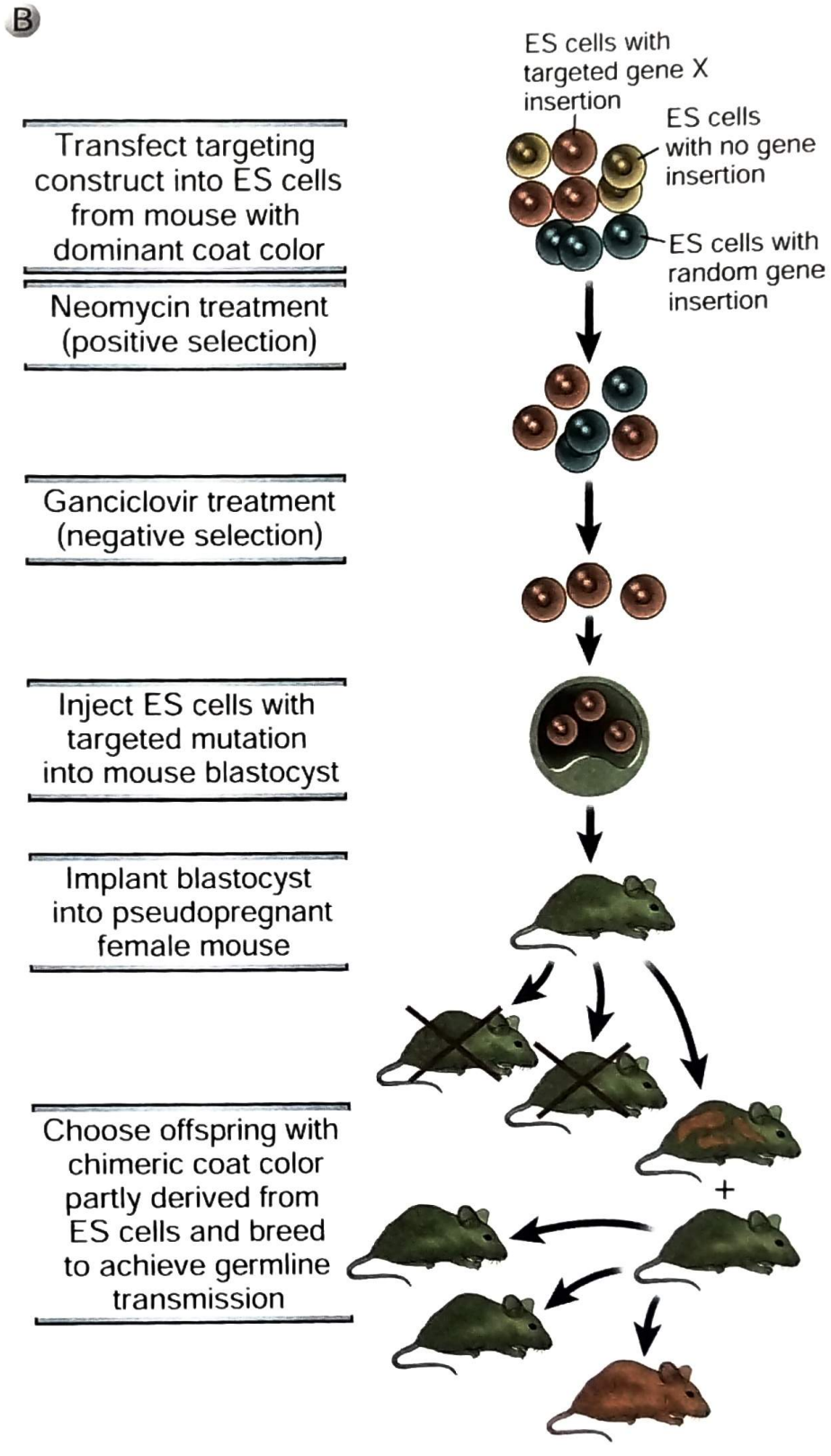
مزیت فوق‌العاده با ارزش تکنولوژی ترانس‌ژنیک در این



شکل ۵–A. تولید موش حذف ژن‌شده. A. تخریب ژن X در سلول بنیادی جنینی (ES) با روش نوترکیبی هومولوگ انجام می‌گیرد. ناقل هدفی که دارای توالی‌هایی مشابه با دو اگزون ژن X در دو طرف ژن مقاومت به نئومایسین (neo) می‌باشد، به جمعیتی از سلولهای ES انتقال داده می‌شوند. ژن neo یکی از اگزون‌های ژن X را متعاقب نوترکیبی هومولوگ جایگزین کرده یا تخریب می‌نماید. ژن تیمیدین‌کیناز ***(tk)*** موجود در ناقل تنها زمانی وارد ژنوم می‌شود که نوترکیبی تصادفی غیرهمولوگ اتفاق افتد.

است که می‌توان توالیهای کدکنندهٔ ژن مورد نظر را از طریق اتصال به توالیهای تنظیمی که به طور طبیعی موجب بروز انتخابی ژنها در بافتهای خاص می‌شوند، تنها در آن بافتها بارز نمود. به طور مثال، برای بروز بیش از حد ژنهایی نظیر ژنهای بازآرایی شدهٔ پذیرندهٔ آنتی‌ژنی در لنفوسیتها، از پروموترها (پیش‌برنده‌ها) و تشدیدکننده‌های (enhancers) لنفاوی استفاده می‌شود و برای بروز ژنها در سلولهای β جزایر لانگرهانس می‌توان از پروموتر انسولین استفاده کرد. ترانس‌ژنها می‌توانند تحت کنترل پروموترهای پاسخ‌دهنده به داروها یا هورمونها نظیر تتراسیکلین یا استروژنها نیز بروز کنند. در اینگونه موارد، می‌توان با تزریق عامل القاءکننده به طور دلخواه نسخه‌برداری از ژن انتقالی را کنترل نمود. عیب بعضی از رویکردهای ترانس‌ژنیک این است که بروز محصول ترانس‌ژن اغلب با همان کینتیک و یا به همان میزان پروتئین اندوژن نمی‌باشد. بنابراین تفسیر نتایج تجربی ممکن است دشوار باشد.

ایجاد موشهای knockout توسط موتاسیون هدف‌دار یا تخریب ژنی، یکی از روشهای مؤثر در پدیدآوردن مدلهای حیوانی اختلالات تک‌ژنی می‌باشد و روش قطعی برای اثبات عملکرد ضروری محصول یک ژن در بدن به شمار می‌رود. این تکنیک مبتنی بر پدیدهٔ نوترکیبی هومولوگ (homologous recombination) است. در صورتی که یک ژن برونزاد، مثلاً از طریق electroporation وارد سلولی شود، می‌تواند به طور تصادفی در داخل ژنوم آن سلول جای گیرد. با وجود این، اگر آن ژن توالی مشابه (هومولوگ) با یکی از ژنهای خود سلول را داشته باشد، ترجیحاً با همان توالی درونزاد، نوترکیبی انجام شده و جایگزین آن می‌گردد. برای گزینش سلولهایی که در آنها نوترکیبی هومولوگ صورت گرفته است، از استراتژی انتخاب دارویی استفاده می‌شود. قطعهٔ DNA هومولوگی که باید درون سلول قرار بگیرد، معمولاً در یک ناقل (vector) که دارای ژنهای مقاومت به نئومایسین (neo) و تیمیدین‌کیناز ***(tk)*** ویروسی است قرار می‌گیرد (شکل A-5). این ناقل هدف به نوعی سازمان یافته است که ژن مقاومت به نئومایسین را همواره وارد DNA کروموزومی می‌کند اما در صورت وقوع نوترکیبی هومولوگ (برعکس جایگزینی تصادفی)، ژن ***tk*** از بین می‌رود. سلولها با ناقل



شکل ۵–A. (ادامه). B. سلولهای ES که ناقل هدف به آنها منتقل شده است، توسط نئومایسین و گانسیکلوویر انتخاب می‌شوند به طوری که تنها سلولهایی با ژن جایگزین شده (نوترکیبی همولوگ) زنده می‌مانند. سپس این سلولها به درون یک بلاستوسیست تزریق شده و در درون رحم یک موش باردار کاذب کاشته می‌شوند. موش کایمریکی به‌وجود می‌آید که در آن تعدادی از بافتها از سلول ES حامل موتاسیون هدف در ژن X مشتق می‌شوند. این موشهای کایمریک با پوشش دورنگی نشان داده شده‌اند که شامل رنگ نژادهای موشی هستند که سلولهای ES و نیز بلاستوسیست از آنها مشتق شده‌اند. اگر موتاسیون در سلولهای زایا وجود داشته باشد، می‌توان آنرا با آمیزش بیشتر تقویت نمود.

مجاور می‌شوند و سپس در محیطی حاوی نئومایسین و ganciclovir یعنی دارویی که تیمیدین کیناز از آن متابولیت سمی ایجاد می‌کند، رشد داده می‌شوند. سلولهایی که ژن مورد نظر را به طور تصادفی پذیرفته‌اند در برابر نئومایسین مقاوم خواهند بود، اما توسط ganciclovir از بین می‌روند، در عوض سلولهایی که در آنها نوترکیبی همولوگ صورت گرفته است، به دلیل این که ژن neo بیان می‌شود اما ژن tk بیان نمی‌گردد، در برابر هر دو دارو مقاوم خواهند بود. این انتخاب مثبت ـ منفی تضمین می‌کند که ژن وارد شده در سلول‌های زنده مانده، دچار نوترکیبی همولوگ با توالی‌های درونزاد شده باشد. معمولاً حضور DNA قرار گرفته در وسط یک ژن درونزاد، توالیهای کدکنندهٔ آن را تخریب کرده و بروز یا عملکرد آن ژن را مختل می‌کند. به علاوه، ناقلین هدف را می‌توان به گونه‌ای طراحی کرد که نوترکیبی همولوگ باعث حذف یک یا چند اگزون از ژن درونزاد گردد.

برای ایجاد موشی که ژن مورد نظر در آن به صورت تخریب شده یا موتاسیون یافته باشد، ابتدا از ناقل هدفی استفاده می‌شود تا ژن مورد نظر را در یک ردهٔ سلول بنیادی جنین موش (murine embryonic stem [ES] cell line) تخریب کند. سلولهای ES سلولهای چندتوانه‌ای هستند که از جنین موش به دست می‌آیند و در کشت سلولی می‌توان آنها را تکثیر داده و وادار به تمایز نمود یا اینکه آنها را در یک بلاستوسیست موش جای داد و آن بلاستوسیست را در موشی که به طور کاذب باردار شده است، رشد داد و به حاملگی با طول مدت طبیعی (حاملگی ترم) رساند. نکتهٔ مهم این است که اخلاف سلولهای ES به طور طبیعی به بافتهای بالغی تکامل می‌یابند که ژنهای برونزاد منتقل شده به سلولهای ES را بروز می‌دهند. بنابراین، ناقل هدفی که برای تخریب یک ژن خاص طراحی شده است، در داخل سلولهای ES قرار می‌گیرد و همانطور که در بالا اشاره شد، کلنی‌هایی که روی یک کروموزوم آنها نوترکیبی همولوگ رخ داده است با استفاده از داروها گزینش می‌شوند (شکل A-۵B). وجود نوترکیبی مورد نظر را می‌توان از طریق بررسی DNA با روشهایی نظیر هیبریدیزاسیون ساترن بلات یا PCR به اثبات رسانید. سلولهای ES انتخاب شده به داخل بلاستوسیست تزریق شده و درون یک موش مادهٔ باردار کاذب کاشته می‌شوند. موشهای ایجادشده از لحاظ برخورداری از ژنهای تخریب‌شده یا موتاسیون یافتهٔ هتروزیگوت، حالت کایمریک دارند بدین معنی که برخی از بافتها از سلولهای ES و برخی دیگر از باقیماندهٔ بلاستوسیست طبیعی منشأ می‌گیرند. معمولاً سلولهای زایا نیز حالت کایمریک دارند اما از آنجایی که این سلولها هاپلوئید هستند، فقط بعضی از آنها حاوی کروموزوم دارای ژن تخریب‌شده (یا موتاسیون یافته) می‌باشند. در صورتی که موشهای کایمریک با حیوانات طبیعی (wild-type) آمیزش داده شوند، اسپرم یا تخمک دارای کروموزوم حامل ژن موتاسیون‌یافته با انواع طبیعی (wild type) خود ترکیب می‌گردند و تمامی سلولهای حاصل از چنین زیگوتی از لحاظ ژن موتاسیون‌یافته هتروزیگوت خواهند بود (این پدیده را انتقال ژرم‌لاین [germline transmission] می‌نامند). با آمیزش این موشهای هتروزیگوت، حیواناتی پدید می‌آیند که از لحاظ ژن موتاسیون‌یافته، هموزیگوت هستند و فراوانی آنها را می‌توان با استفاده از اصل جداشدن سادهٔ ژنهای مندلی پیش‌بینی نمود. چنین موشهای حذف ژن شده‌ای (knockout mice)، ژن هدف را بروز نمی‌دهند.

از نوترکیبی همولوگ می‌توان برای جایگزینی یک ژن طبیعی با نسخه تغییر یافته همان ژن (و یا با ژن دیگر) استفاده کرد و در نتیجه سویه موشی با ژن جایگزین شده (knockin) به وجود آورد. موش‌های knockin را می‌توان برای ارزیابی عواقب بیولوژیک تغییر در یک باز در مقابل حذف یک ژن مورد استفاده قرار داد. اساساً رویکرد knockin را می‌توان برای جایگزین‌کردن یک ژن معیوب با ژن سالم نیز به کار برد. در برخی حالات خاص یک ژن متفاوت را می‌توان با استفاده از استراتژی knockin در یک جایگاه مشخص ژنوم قرار داد به جای این که همانند موش‌های ترانسژنیک معمول در یک جایگاه تصادفی باشد. این استراتژی زمانی به کار می‌رود که نیاز است تا بروز ترانس‌ژن تحت کنترل توالیهای خاصی از DNA درونزاد نظیر ناحیهٔ پروموتر یا تشدیدکنندهٔ خاصی باشد. در این حالت، ناقل هدف دارای ژن برونزاد کدکنندهٔ فرآوردهٔ مورد نظر و نیز توالی‌هایی مشابه (همولوگ) با ژن درونزاد می‌باشد که ناحیهٔ خاص نوترکیبی را تعیین می‌کنند.

اگرچه استراتژی معمولی که در بالا برای هدف قراردادن ژن شرح داده شد، کاربرد زیادی در تحقیقات ایمونولوژی دارد،

ولی دارای محدودیت‌هایی نیز می‌باشد. اول، موتاسیون در یک ژن در طول تکامل ممکن است با تغییریافتن بروز سایر فرآورده‌های ژنی جبران شود و در نتیجه عملکرد ژن هدف مبهم بماند. دوم، در موشهای معمولی حذف ژن‌شده، نمی‌توان اهمیت یک ژن را فقط در یک بافت یا فقط در یک زمان خاص در حین تکامل به آسانی ارزیابی کرد. سوم، ژنی که به عنوان مارکر انتخاب عملکرد بکار می‌رود نظیر ژن مقاومت به نئومایسین، به طور دائمی وارد ژنوم حیوان می‌شود و این تغییر ممکن است اثرات غیرقابل پیش‌بینی بر روی فنوتیپ حیوان داشته باشد. یکی از اصلاحات مهمی که در تکنولوژی حذف ژنی به عمل آمده و می‌تواند بسیاری از ایرادات آن را برطرف نماید، استفاده از روش هدف‌گیری مشروط (conditional targeting approach) است.

این رویکرد به صورت معمول از سیستم نوترکیبی (Cre/***loxP***) که از باکتریوفاژ گرفته شده است، استفاده می‌کند. آنزیم Cre یک ریکامبیناز DNA می‌باشد که قطعه‌ای به نام ***loxP*** به طول ۳۴bp را شناسایی می‌کند و باعث حذف‌شدن قطعات ژنی می‌شود که در دو طرف خود به وسیله جایگاههای ***loxP*** در جهت یکسان احاطه شده‌اند. برای تولید موشهایی که دارای ژنهای نشاندار با ***loxP*** (***loxP***-tagged genes) هستند، ناقلهای هدفی طراحی می‌شوند که دارای یک جایگاه ***loxP*** در مجاورت ژن مقاومت به نئومایسین (neo) در یک انتها و دومین جایگاه ***loxP*** در مجاورت توالی‌های مشابه (همولوگ) با هدف در انتهای دیگر می‌باشند. این ناقلین به سلولهای ES منتقل می‌شوند و مطابق روشی که در بالا برای موشهای حذف ژن شدهٔ معمولی گفته شد، موشهای دارای ژن هدف حامل ***loxP*** در طرفین ژن و در عین حال کارا تولید می‌شوند. سپس نژاد دوم موشی که حامل ترانس‌ژن ***cre*** است با نژاد حامل ژن هدف و دارای ***loxP*** در طرفین ژن (***loxP***-flanked, "floxed")، آمیزش داده می‌شود. در فرزندان حاصل، بروز ریکامبیناز Cre باعث حذف ژن هدف خواهد شد. توالی‌های ژن طبیعی و ژن مقاومت به نئومایسین ***(neo)***، هر دو حذف می‌شوند. نکته مهم آن است که در صورت استفاده از ترانس‌ژنهای ***cre*** با پروموترهای مختلف، می‌توان بروز ژن ***cre*** و در نتیجه حذف ژن هدف را به بافتهای خاص یا زمانهای مشخص محدود کرد. برای مثال، جهت حذف انتخابی یک ژن فقط در ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها می‌توان از موش ترانس‌ژنیک ***cre*** استفاده نمود که در آن ***cre*** تحت کنترل پروموتر لیزوزیم می‌باشد، یا حذف انتخابی یک ژن فقط در سلول‌های T تنظیمی می‌تواند با استفاده از پروموتر ***foxp3*** کنترل کننده ترانس‌ژن cre صورت گیرد. نمونه‌ای دیگر، استفاده از پروموتر قابل القاء توسط استروئید است تا بروز Cre و حذف ژنی بعدی تنها زمانی اتفاق افتد که موشها دوزی از دگزامتازون را دریافت نمایند. تغییرات دیگری در این تکنولوژی به عمل آمده تا بتوان حیوانات موتاسیون‌یافتهٔ مشروط (conditional mutants) را ایجاد نمود. همچنین از تکنولوژی Cre/loxP برای تولید موش‌هایی با ژن جایگزین شده (knockin) نیز استفاده می‌کنند. در این حالت، جایگاه‌های ***loxP*** در ناقل هدف قرار داده می‌شوند به طوری که در طرفین ژن مقاومت به نئومایسین ***(neo)*** و توالی‌های مشابه (همولوگ) واقع شوند ولی در طرفین توالیهای ژنی جایگزینی (knockin) قرار نگیرند. بنابراین، پس از حذف با واسطهٔ ***cre***، ژن برونزاد در ناحیهٔ مورد نظر در ژنوم باقی می‌ماند.

تکنولوژی Gene knockin (جایگزین) برای تولید موش نشاندار «reporter» استفاده می‌شود، در این موش‌ها سلول‌هایی که به طور نرمال یک پروتئین مشخص را بیان می‌کنند، به طور همزمان یک مولکول فلورسنت را نیز به عنوان پروتئین طبیعی بیان می‌نمایند. این امکان با جایگزین کردن یک ژن طبیعی با یک ترانس‌ژن کد کننده پروتئین نشاندار فلورسنت (fluorescent reporter protein) در کنار پروتئین طبیعی، که هر دو تحت کنترل پروموتر و افزاینده طبیعی هستند، فراهم می‌شود. موش Reporter تولید شده است تا امکان ردیابی سلول‌های ایمنی از یک زیر رده خاص را به صورت in vivo فراهم سازد؛ مانند موشی که در آن سلول‌های تولید کننده یک سایتوکاین به طور همزمان یک پروتئین فلورسنت را هم بارز می‌کنند. این سلول‌ها را می‌توان با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت intravital ردیابی نمود. همچنین سلول‌های بارز کننده ژن reporter می‌توانند به صورت زنده تفکیک شده و هدف مطالعات عملکردی ex vivo قرار بگیرند، حتی اگر ژن طبیعی گزارش شده یک فاکتور نسخه‌برداری هسته‌ای باشد که بیان آن فقط با روش‌هایی که سلول‌ها را می‌کشند قابل بررسی است. برای مثال، سلول‌های T تنظیمی زنده می‌توانند به

روش تفکیک FACS از غدد لنفاوی موشی reporter جدا شوند که پروتئین فلورسنت سبز را به طور همزمان با فاکتور نسخه‌برداری FOXP3 بارز می‌کنند.

یک رویکرد جدید برای ایجاد موتاسیون در رده‌های سلولی و سلول‌های ES، از تغییر در سیستم دفاعی باکتریایی علیه DNA بیگانه استفاده می‌کند که سیستم CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) (نوکلئاز ۹ همراه با CRISPR) نام Cas9 دارد. در تغییرات ویرایش ژنی این سیستم، یک RNA راهنما (guide RNA) با یک توالی DNA هدف منتخب، هیبرید شده و به نوکلئاز Cas9 اجازه می‌دهد که یک شکست دورشته‌ای هدف‌دار به وجود آورد. در حالی که این شکست می‌تواند یک ژن را تخریب کند، انتقال همزمان یک پلاسمید حاوی نوع موتاسیون یافته توالی هدف، اجازه نوترکیبی همولوگ مؤثر و ایجاد یک موتاسیون Knockin هدفمند را فراهم می‌کند. این روش سریع‌ترین شیوه در دسترس برای تولید موتاسیون‌های Knockout و Knockin در رده‌های سلولی یا در ژرم‌لاین حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد.

روش‌های مطالعه پاسخ لنفوسیت T

دانش کنونی ما درباره رویدادهای سلولی فعال‌شدن سلول T، براساس طیفی از تکنیک‌های آزمایشگاهی است که با بکارگیری این تکنیک‌ها، جمعیت‌های مختلف سلول‌های T، با محرک‌های مشخص تحریک شده و پاسخ‌های عملکردی آنها ارزیابی می‌شود. با بررسی‌های آزمایشگاهی in vitro، بخش اعظمی از دانسته‌ها درباره تغییراتی که در یک سلول T به دنبال تحریک آنتی‌ژنی رخ می‌دهد، فراهم شده است. اخیراً تکنیک‌های متعددی برای مطالعه تکثیر سلول T، بروز سایتوکاینی و توزیع مجدد آناتومیک سلول‌های T در پاسخ به فعال‌شدن با واسطه آنتی‌ژن در داخل بدن (in vivo) توسعه یافته‌اند. رویکردهای آزمایشگاهی جدید به ویژه، برای بررسی فعال‌شدن سلول T بکر و تعیین محل سلول‌های T خاطره‌ای ویژه آنتی‌ژن به دنبال فروکش‌کردن پاسخ ایمنی، مفید بوده‌اند. این رویکردهای in vivo به طور گسترده‌ای در موش‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

فعال‌شدن پلی‌کلونال سلول‌های T

فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T، بدون توجه به ویژگی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی، به تمامی یا اغلب کمپلکس‌های TCR متصل شده و سلول‌های T را در مسیری مشابه مجموعه‌های پپتید ـ MHC موجود بر سطح APCها، فعال می‌کنند. فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال، اغلب در آزمایشگاه به منظور فعال‌کردن سلول‌های T جدا شده از خون انسان یا بافت‌های لنفوئیدی حیوانات آزمایشگاهی به کار می‌روند. همچنین این فعال‌کننده‌ها، می‌توانند برای فعال‌کردن سلول‌های T با ویژگی آنتی‌ژنی ناشناخته به کار روند و قادرند یک پاسخ قابل مشاهده از جمعیت‌های مختلط سلول‌های T بکر را موجب شوند، حتی اگر فراوانی سلول‌های اختصاصی برای هر آنتی‌ژن، آنقدر کم باشد که نتواند به تنهایی یک پاسخ قابل سنجش و مشاهده ایجاد کند. لکتین‌های گیاهی پلی‌مریک متصل شونده به کربوهیدرات، نظیر کونکاناوالین A و فیتوهماگلوتینین (PHA) یک گروه رایج از فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول T هستند. این لکتین‌ها، به طور اختصاصی به واحدهای قندی ویژه بر سطح گلیکوپروتئین‌های سطح سلول T نظیر TCR و پروتئین‌های CD3 متصل شده و به این طریق، سلول‌های T را تحریک می‌کنند. همچنین آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پروتئین‌های CD3 همراه با TCR، به عنوان فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T عمل می‌کنند و امروزه به صورت معمول بیشتر از لکتین‌های گیاهی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در اغلب موارد، برای القای پاسخ بهینه فعال‌شدن، نیاز است تا این آنتی‌بادی‌ها، بر سطوح جامد یا ذرات، بی‌حرکت شده یا با واسطه آنتی ـ آنتی‌بادی ثانویه اتصال متقاطع پیدا کنند. از آنجایی که فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال محلول، سیگنال‌های کمک محرک را، که به طور طبیعی به وسیله APCها تأمین می‌شوند، فراهم نمی‌کنند، این فعال‌کننده‌ها به طور معمول به همراه آنتی‌بادی‌های تحریک‌کننده پذیرندهٔ کمک محرک‌ها نظیر آنتی CD28 به کار می‌روند. سوپرآنتی‌ژن‌ها که نوع دیگری از محرک‌های پلی‌کلونال هستند، به همه سلول‌های T که نوع خاصی از زنجیره β TCR را بیان می‌کنند، متصل شده و آنها را فعال می‌کنند (فصل ۱۶، شکل ۳-۱۶). سلول‌های T با هر نوع ویژگی آنتی‌ژنی، می‌توانند توسط عوامل فارماکولوژیک نظیر

ترکیب فوربول استر PMA و کلسیم یونوفور یونومایسین تحریک شوند که این عوامل سیگنال‌های تولید شده توسط کمپلکس TCR را تقلید می‌کنند.

فعال‌شدن جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول T القاشده با آنتی‌ژن

جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول‌های T طبیعی که غنی از سلول‌های T اختصاصی برای یک آنتی‌ژن خاص هستند را می‌توان از خون و اندام‌های لنفوئیدی محیطی افراد به دنبال ایمونیزاسیون با آن آنتی‌ژن، به دست آورد. ایمونیزاسیون موجب افزایش تعداد سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود که سپس در محیط آزمایشگاه با افزودن آنتی‌ژن و APCهای دارای MHC سازگار به سلول‌های T، این سلول‌ها می‌توانند دوباره تحریک شوند. این رویکرد، برای مطالعه فعال‌شدن القاء شده با آنتی‌ژن در یک جمعیت متنوع از سلول‌های T که قبلاً فعال شده‌اند (primed) و TCRهای بسیار متفاوتی را بارز می‌کنند، می‌تواند به کار رود. اما سلول‌های T بکر معمولاً در شرایط in vitro پاسخ خوبی به تحریک با آنتی‌ژن نمی‌دهند؛ احتمالاً به این علت که فراوانی سلول‌های اختصاصی برای هر آنتی‌ژن بسیار کم است.

فعال‌شدن جمعیت‌های سلول T با ویژگی آنتی‌ژنی واحد بر اثر القای آنتی‌ژن

جمعیت‌های منوکلونال سلول‌های T که TCRهای یکسانی را بارز می‌کنند، جهت آنالیزهای مولکولی، بیوشیمیایی و عملکردی مناسب بوده‌اند. محدودیت این جمعیت‌های منوکلونال این است که این سلول‌ها، به عنوان رده‌های کشت بافتی طولانی‌مدت نگهداری می‌شوند و بنابراین، ممکن است از نظر فنوتیپ، متفاوت از سلول‌های T طبیعی در داخل بدن باشند. یک نوع از جمعیت سلول‌های T منوکلونال که در ایمونولوژی تجربی به کار می‌رود، یک کلون سلول T اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشد. هر دو کلون سلول‌های T یاریگر و سایتوتوکسیک از موش و انسان به دست آمده‌اند. سایر جمعیت‌های منوکلونال سلول T، که در مطالعه فعال‌شدن سلول‌های T به کار می‌روند، شامل هیبریدومای سلول T اختصاصی آنتی‌ژن هستند که مشابه هیبریدومای سلول B تولید می‌شوند (فصل ۵، شکل ۹-۵ را ببینید) و نیز دربر گیرنده رده‌های توموری مشتق شده از سلول‌های T هستند که در محیط آزمایشگاه بعد از حذف سلول‌های T بدخیم از حیوانات یا انسان مبتلا به لنفوم یا لوسمی سلول T، به دست آمده‌اند. اگرچه بعضی رده‌های سلولی مشتق شده از تومور، کمپلکس‌های TCR عملکردی را بارز می‌کنند، ولی ویژگی آنتی‌ژنی آنها ناشناخته است و این سلول‌ها اغلب با بکارگیری فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال به منظور اهداف آزمایشگاهی، تحریک می‌شوند. یک نمونه از رده توموری که به طور وسیعی به عنوان مدل برای مطالعه انتقال سیگنال سلول T به کار می‌رود، رده Jurkat می‌باشد که از سلول‌های لوسمی سلول T انسانی، مشتق شده است.

موش‌های ترانس‌ژنیک TCR یک منبع از سلول‌های T هموژن و طبیعی از نظر فنوتیپی هستند که ویژگی آنتی‌ژنی مشخصی دارند و به طور وسیعی در مطالعات تجربی به کار می‌روند. اگر ژن‌های بازآرایی شده زنجیره α و β یک TCR واحد با ویژگی مشخص به عنوان ژن انتقالی در موش‌ها، بارز شوند، بخش عمده‌ای از سلول‌های T بالغ در موش، آن TCR را بروز می‌دهند. اگر TCR ترانس‌ژن، به یک زمینه فاقد RAG-1 یا RAG-2 منتقل شود، هیچ ژن TCR درونزادی بارزنشده و ۱۰۰٪ سلول‌های T، فقط TCR ترانس‌ژن را بارز خواهند کرد. سلول‌های T دارای TCR ترانس‌ژن، هم در آزمایشگاه و هم در داخل بدن، با یک آنتی‌ژن پپتیدی واحد، فعال شده و با واسطه آنتی‌بادی‌هایی که اختصاصی برای TCR ترانس‌ژن هستند، شناسایی می‌شوند. یکی از مزایای منحصر به فرد موش‌های ترانس‌ژنیک TCR، این است که در این موش‌ها امکان جداسازی مقادیر کافی از سلول‌های T بکر با ویژگی مشخص وجود دارد در نتیجه یک فرد می‌تواند پاسخ‌های عملکردی به اولین تماس با آنتی‌ژن را بررسی کند. این مزیت به محققین امکان داده تا شرایط آزمایشگاهی را بررسی نموده که تحت چه شرایطی و با واسطه چه آنتی‌ژنی، فعال‌شدن سلول‌های T بکر منجر به تمایز آنها به زیرگروه‌های عملکردی نظیر سلول‌های Th1 و Th2 می‌شود (فصل ۹ را مشاهده نمایید). همچنین می‌توان سلول‌های T بکر را از موش‌های ترانس‌ژنیک TCR به موش‌های پذیرنده سینژنیک طبیعی انتقال داد که آنجا در بافت‌های لنفوئید لانه‌گزینی می‌کنند. سپس موش پذیرنده در معرض آنتی‌ژنی قرار می‌گیرد که TCR ترانس‌ژن برای آن

اختصاصی است. با بکارگیری آنتی‌بادی‌هایی که سلول‌های T حاوی TCR ترانس‌ژن را نشاندار می‌کنند، این امکان وجود دارد تا تکثیر و تمایز این سلول‌ها در داخل بدن بررسی شود و بتوان آنها را برای آنالیز پاسخ‌های یادآور (ثانویه) به آنتی‌ژن در خارج از بدن (ex vivo) جدا کرد.

روش‌های شمارش و مطالعه پاسخ‌های عملکردی سلول‌های T

در گذشته ***ارزیابی تکثیر*** لنفوسیت‌های T، نظیر سایر سلول‌ها، اغلب در آزمایشگاه و با تعیین مقدار تیمیدین نشاندار با ^3H که در DNA در حال تکثیر سلول‌های کشت داده شده، داخل می‌گردد، انجام می‌شد. میزان واردشدن تیمیدین، یک معیار کمی از میزان سنتز DNA می‌باشد که معمولاً به طور مستقیم، متناسب با میزان تقسیم سلولی است. از آنجایی که استفاده از ایزوتوپ‌های رادیواکتیو در تحقیقات آزمایشگاهی به دلایل محیطی و ایمنی کاهش یافته است، سایر روش‌های سنجش تکثیر سلولی مرسوم‌تر گردیده است و این روش‌ها می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی و همچنین در داخل بدن مورد استفاده قرار گیرند.

تکثیر لنفوسیت در داخل بدن، با تزریق آنالوگ تیمیدین به نام بروموداکسی یوریدین (bromodeoxyuridine [BrdU]) به حیوانات و یا نوشاندن آب حاوی BrdU به آنها و سپس رنگ‌آمیزی سلول‌های به دست آمده از این حیوانات با آنتی‌بادی ضد BrdU اندازه‌گیری می‌شود تا هسته‌هایی شناسایی و شمارش شوند که BrdU طی تکثیر DNA به داخل DNA آنها وارد شده است.

رنگ‌های فلورسنت را می‌توان برای ارزیابی تکثیر سلول‌های T در داخل بدن و یا در آزمایشگاه به کار برد. در ابتدا سلول‌های T با استرهای فلورسنت چربی دوست که از نظر شیمیایی واکنش‌پذیر هستند، نشاندار شده و سپس می‌توان این سلول‌ها را در محیط آزمایشگاه، تحت شرایط آزمایشگاهی متفاوت کشت داد و یا به طور انتخابی، به حیوانات آزمایشگاهی منتقل کرد. مواد رنگی، وارد سلول‌ها شده و پیوندهای کوالانی با پروتئین‌های سیتوپلاسمی تشکیل داده و در نتیجه نمی‌توانند سلول‌ها را ترک کنند. یک ماده رنگی از این نوع که به طور معمول استفاده می‌شود، استر ۵ و ۶ کربوکسی فلورسئین دی‌استات سوکسینیمیدیل (5,6-carboxyflurescein diacetate succinimidyl ester [CFSE]) می‌باشد که می‌توان در سلول‌ها با تکنیک استاندارد فلوسیتومتری، آن را مشخص کرد. هر زمان یک سلول T تقسیم می‌شود، محتوای ماده رنگی آن نصف می‌شود و بنابراین می‌توان تعیین کرد که آیا سلول‌های T کشت داده شده و یا سلول‌های T انتقال یافته که از بافت‌های لنفاوی موش پذیرنده به دست آمده‌اند تقسیم شده‌اند و نیز می‌توان مقدار دو برابر شدن‌های هر سلول T را تخمین زد.

ترامرهای پپتید ـ MHC برای تعیین سلول‌های T با ویژگی آنتی‌ژنی واحد که از خون یا بافت‌های لنفوئید انسان یا حیوانات آزمایشگاهی جدا شده‌اند، به کار می‌روند. این ترامرها حاوی ۴ کمپلکس پپتید ـ MHC می‌باشند که سلول T به طور طبیعی آنها را بر سطح APCها شناسایی می‌کنند. ترامر با تولید یک مولکول MHC کلاس یک محلول (بدون اتصال به غشاء) که به آن یک مولکول کوچک به نام بیوتین متصل شده و با بکارگیری تکنولوژی نوترکیبی DNA ساخته می‌شود. بیوتین با میل پیوندی بالا به پروتئینی به نام آویدین متصل می‌شود. هر مولکول آویدین، به ۴ مولکول بیوتین متصل می‌شود. بنابراین آویدین، یک سوبسترا را برای شکل‌گیری ۴ پروتئین MHC متصل به بیوتین به وجود می‌آورد. مولکول‌های MHC را می‌توان با اتصال به پپتید مورد نظر، پایدار کرد و مولکول آویدین توسط فلوروکرومی نظیر FITC نشاندار می‌شود. این ترامر، به سلول‌های T اختصاصی کمپلکس پپتید ـ MHC با اویدیتی (avidity) بالا متصل می‌شود تا سلول‌های T را حتی در سوسپانسیون، نشاندار سازد. این روش، تنها رویکرد عملی برای شناسایی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن در انسان می‌باشد. برای مثال، می‌توان سلول‌های T در گردش و محدود به HLA-A2 که اختصاصی یک پپتید HIV هستند را با رنگ‌آمیزی سلول‌های خونی با ترامر مولکول‌های HLA-A2 متصل به پپتید، شناسایی کرد و شمارش نمود. از همین روش برای شمارش و جداسازی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی در افراد طبیعی و در بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمنی استفاده می‌شود. از ترامرهای پپتید ـ MHC، که به TCR ترانس‌ژن خاصی متصل می‌شوند، می‌توان برای سنجش کمیت سلول‌های T ترانس‌ژنیک در بافت‌های مختلف بعد از انتقال انتخابی و تحریک آنتی‌ژنی استفاده

نمود. این تکنیک امروزه به طور وسیعی برای مولکول‌های MHC کلاس یک به کار می‌رود؛ زیرا در مولکول‌های کلاس یک، تنها یک پلی‌پپتید، پلی‌مورفیک است و می‌توان مولکول‌های پایدار را در آزمایشگاه تولید کرد. به کارگیری این روش برای مولکول‌های کلاس II مشکلتر است زیرا هر دو زنجیره، پلی‌مورف هستند و هر دو زنجیره برای شکل‌گیری مناسب، مورد نیاز می‌باشند. با این وجود، تترامرهای پپتید کلاس II نیز در حال تولیدند.

ارزیابی ترشح سایتوکاین می‌تواند برای سنجش کمیت سلول‌های T مجری ترشح کننده سایتوکاین به کار رود. رایج‌ترین روش، رنگ‌آمیزی سیتوپلاسمی سایتوکاین‌ها و آنالیز سلول‌های رنگ‌آمیزی شده با فلوسایتومتری و سنجش ایمونوآنزیمی تک‌تک سلول‌ها (single-cell enzyme-linked immunosorbent assays [ELISpot]) می‌باشد. در این نوع مطالعات، فعال‌شدن و تمایز سلول‌های T به واسطه آنتی‌ژن در داخل بدن اتفاق می‌افتد و سپس سلول‌های T جدا شده، مجدداً با آنتی‌ژن یا فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال تحریک شده و در آزمایشگاه از نظر بروز سایتوکاین ارزیابی می‌شوند. رنگ‌آمیزی سایتوکاین‌های سیتوپلاسمی، نیاز به تراواکردن سلول‌ها دارد تا آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای سایتوکاین مورد نظر و نشاندار شده با فلوروکروم، بتوانند وارد سلول شوند و سلول‌های رنگ‌شده با فلوسیتومتری آنالیز شوند. بروز سایتوکاین توسط سلول T اختصاصی برای یک آنتی‌ژن خاص، با رنگ‌آمیزی اضافی سلول‌های T با تترامرهای MHC ـ پپتید یا در موارد سلول‌های T حاوی TCR ترانس‌ژن، با آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای TCR ترانس‌ژن، قابل شناسایی است. با استفاده از ترکیب CFSE و آنتی‌بادی‌های ضد سایتوکاین، می‌توان ارتباط بین تقسیم سلولی و بیان سایتوکاین را ارزیابی کرد. در سنجش ELISpot، سلول‌های T به طور تازه از خون یا بافت‌های لنفوئید جدا شده و در چاهک‌های پلاستیکی پوشیده شده با آنتی‌بادی اختصاصی برای سایتوکاین خاص، کشت داده می‌شوند. از آنجا که سایتوکاین‌ها از تک‌تک سلول‌های T ترشح می‌گردند به آنتی‌بادی‌ها در نقاط مجزای مرتبط با محل قرارگیری هر سلول T متصل می‌شوند. این نقاط با افزودن آنتی‌ایمونوگلبولین ثانویه متصل به آنزیم نظیر روش ELISA استاندارد، قابل مشاهده می‌گردند. تعداد نقاط نشان‌دهنده تعداد سلول‌های T ترشح کننده سایتوکاین می‌باشد.

آنالیز گنجینه پذیرنده سلول T

یک روش قدرتمند جهت تعیین اینکه آیا گسترش کلونال سلول T اتفاق افتاده است و یا برای تعیین ارتباط کلونال در میان جمعیت‌های مختلف سلول T، بررسی توالی یک و یا هر دو زنجیره TCR در جمعیت‌های سلول‌های T می‌باشد. از دو رویکرد گسترده استفاده می‌شود. در جمعیت‌های سلول‌های T، توالی‌یابی نسل بعدی (next-generation sequencing) DNA ژنومی یا RNA بیان شده می‌تواند برای دستیابی به توالی‌های CDR3 زنجیره α یا β و یا هر دو زنجیره TCR به کار رود. بنابراین شاخص‌ترین کلون‌ها، توالی CDR3 مشخصه هر کلون و ژن‌های V و J استفاده شده در کلون‌های مجزا می‌توانند مشخص گردند و به شناسایی گسترش کلونال و نیز ارتباط کلونال بین زیرجمعیت‌های مختلف سلول T در یک بیمار و یا موش کمک کنند. از آنجایی که تنها تعداد خیلی کمی از آزمایشگاه‌های تحقیقاتی از TCR (به فرم محلول نوترکیب) برای شناسایی آنتی‌ژن استفاده می‌کنند، به طور کلی شناسایی زنجیره α و β همراه شده با یکدیگر (matched) در TCR در یک سلول منفرد به صورت رایج انجام نمی‌شود. با این حال، ظهور تکنیک‌های جدید **به‌دام افتادن قطره** (droplet capture) برای جداسازی سلول‌های منفرد، منجر به تکامل روشهای نسبتاً آسان برای تعیین توالی ژن‌های زنجیره β و α TCR در سلول‌های T مجزا گردید. در رویکردهای تک‌سلولی، اطلاعاتی که از TCR اختصاصی در هر سلول به دست می‌آید نیز می‌تواند با پروفایل نسخه‌برداری سلول مرتبط گردد. به این ترتیب، گسترش کلونال زیرمجموعه‌های مختلف سلول‌های T می‌تواند در وضعیت یک بیماری مورد ارزیابی قرار گیرد.

روش‌های مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت B

فعال‌شدن جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول‌های B

یک رویکرد رایج برای بررسی گسترده عملکرد سلول B در یک حالت غیراختصاصی آنتی‌ژن، استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد ایمونوگلبولین به عنوان جایگزین آنتی‌ژن است. اساس این راهکار بر این فرض استوار است که آنتی‌بادی‌های ضد

ایمونوگلبولین به نواحی ثابت (C) مولکول‌های ایمونوگلبولین غشایی بر روی همه سلول‌های B متصل می‌شوند و همان اثرات بیولوژیک را دارند که آنتی‌ژن با اتصال به نواحی بسیار متغیر مولکول‌های ایمونوگلبولین غشایی موجود بر سطح تنها سلول‌های B ویژه آن آنتی‌ژن اعمال می‌کند. به همین دلیل، آنتی‌بادی ضد ایمونوگلبولین به وفور به عنوان فعال‌کننده پلی‌کلونال لنفوسیت‌های B به کار می‌رود نظیر بکارگیری آنتی‌بادی‌های ضد CD3 به عنوان فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت T که قبلاً بحث شد.

فعال‌شدن جمعیت‌های سلول B با ویژگی آنتی‌ژنی یکسان توسط آنتی‌ژن

سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن را می‌توان با استفاده از ذرات مغناطیسی پوشش داده شده با آنتی‌ژن، تخلیص کرد و روش‌های سنجش تکثیر اختصاصی آنتی‌ژن را بر روی این سلول‌های تخلیص شده انجام داد. این روش‌ها در بیماران مبتلا به بیماری‌های عفونی و در مطالعات واکسیناسیون مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اگرچه روش‌های کلون‌کردن و تکثیر برای سلول‌های B منفرد تکامل یافته‌اند، اما معمولاً از تک‌لایه‌های بروزدهنده CD40L استفاده می‌شود که منجر به فعال‌سازی و تمایز سلول‌های B می‌گردد و بنابراین کارایی این روش را محدود می‌کند. با این وجود، موش‌های ترانس‌ژنیک تولید شده‌اند که تمامی سلول‌های B آنها، ایمونوگلبولین ترانس‌ژن با ویژگی مشخص را بارز می‌کنند و در نتیجه بیشتر سلول‌های B در این موش‌ها، به یک نوع آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. یک راهکار دیگر، ایجاد موش با ژن جایگزین (knockin) پذیرنده آنتی‌ژنی است که در آن ژن‌های زنجیره سبک و سنگین بازآرایی شده، کدکننده یک ایمونوگلبولین خاص، در لوکوس‌های درون‌زادشان، قرار می‌گیرند. ثابت شده که چنین حیواناتی، با ژن‌های جایگزین، به خصوص برای مطالعه ویرایش پذیرنده مفید هستند.

روش‌هایی جهت سنجش تکثیر سلول B و تولید آنتی‌بادی

بیشتر دانش ما در مورد فعال‌شدن سلول‌های B، بر تجربیات آزمایشگاهی استوار است که در آنها از محرک‌های مختلف برای فعال‌کردن سلول‌های B استفاده می‌شود و تکثیر و تمایز آنها را می‌توان به دقت مورد ارزیابی قرار داد. همین سنجش‌ها را می‌توان در مورد سلول‌های B به دست آمده از موش‌هایی که در معرض آنتی‌ژن‌های مختلف قرار گرفته‌اند یا در سلول‌های B همگنی که بروزدهنده پذیرنده آنتی‌ژنی کد شده توسط ترانس‌ژن‌ها هستند به کار برد.

تکثیر سلول‌های B را می‌توان از طریق نشاندار کردن با CFSE یا با بکارگیری تیمیدین نشاندار شده با ^3H که وارد DNA می‌شود، در محیط آزمایشگاه، و نشاندار کردن با BrdU، در داخل بدن، سنجید، همانگونه که برای تکثیر سلول‌های T قبلاً شرح داده شد.

تولید آنتی‌بادی با دو روش مختلف سنجیده می‌شود: شیوه اول روش سنجش تجمیعی ایمونوگلبولین ترشح شده (cummulative Ig secretion) است که میزان ایمونوگلبولین موجود در مایع رویی لنفوسیت‌های کشت داده شده یا سرم افراد ایمن شده را اندازه می‌گیرند. شیوه دوم، روش‌های سنجش تک‌سلول (single-cell assay) می‌باشند که تعداد سلول‌های ترشح کننده ایمونوگلبولین متعلق به یک ایزوتیپ یا دارای ویژگی خاص را در جمعیت ایمن اندازه می‌گیرند. دقیق‌ترین و مورد استفاده‌ترین روش‌های کمی برای اندازه‌گیری مقدار ایمونوگلبولین موجود در مایع رویی کشت یا نمونه‌های سرمی، ELISA است. با بکارگیری آنتی‌ژن‌های متصل به سطوح جامد می‌توان از ELISA برای تعیین مقدار آنتی‌بادی اختصاصی برای آنتی‌ژن خاص در یک نمونه، استفاده کرد. از طرفی با دسترسی به آنتی‌ایمونوگلبولین آنتی‌بادی‌ها که ایمونوگلبولین‌های با کلاس‌های مختلف زنجیره سبک و سنگین را شناسایی می‌کنند، امکان اندازه‌گیری میزان ایزوتیپ‌های مختلف موجود در یک نمونه، فراهم می‌شود. روش‌های دیگر اندازه‌گیری آنتی‌بادی عبارتند از هماگلوتیناسیون برای آنتی‌بادی ضد اریتروسیتی و لیز وابسته به کمپلمان برای آنتی‌بادی‌های ویژه انواع سلول‌های شناخته شده. مبنای هر دو روش این است که اگر میزان آنتی‌ژن (مثلاً سلول‌ها) ثابت باشد، مقدار آنتی‌بادی متصل به سلول متناسب با غلظت آنتی‌بادی در نمونه است و خود را به شکل میزان آگلوتیناسیون سلولی یا اتصال کمپلمان و به دنبال آن لیز سلولی نشان می‌دهد. نتایج این روش‌ها را اغلب به شکل تیتر آنتی‌بادی بیان می‌کنند. تیتر آنتی‌بادی، رقتی از نمونه است که نتیجه

واکنش آن نصف حداکثر واکنش باشد یا آخرین رقتی از نمونه است که واکنش مشهود می‌دهد.

روش ELISpot برای تعیین تعداد سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی با ویژگی خاص به کار می‌رود. در این روش، آنتی‌ژن به ته چاهک کوچکی متصل می‌شود. سپس سلول‌های ترشح کننده آنتی‌بادی، به چاهک‌ها اضافه می‌گردند. آنتی‌بادی‌هایی که ترشح شده‌اند و به آنتی‌ژن متصل می‌شوند، با آنتی‌بادی ضدایمونوگلبولین نشاندار با آنزیم در محیط نیمه جامد شناسایی می‌شوند، نظیر همان وقایعی که در ELISA رخ می‌دهد. هر نقطه نشانگر محل یک سلول ترشح کننده آنتی‌بادی است. روش‌های سنجش تک‌سلول، تعداد سلول‌های ترشح کننده ایمونوگلبولین را اندازه‌گیری می‌کنند ولی قادر به تعیین میزان Ig ترشح شده توسط هر سلول یا کل جمعیت سلولی نمی‌باشند. تکنیک‌های ELISA و ELISpot را می‌توان برای ارزیابی میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها تغییر داد بدین شکل که آنتی‌ژن‌هایی با تعداد مختلف بخش‌های (moieties) هاپتن به کار برد. با این روش، می‌توان پدیده بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) را با سنجش سرم یا سلول‌های B که در زمان‌های مختلف در طی پاسخ ایمنی، به دست آمده‌اند، سنجید.

آنالیز گنجینه پذیرنده سلول B

بررسی توالی ژن‌های زنجیره H و L ایمونوگلبولین در جمعیت‌های تفکیک شده سلول B، روش قدرتمندی برای تعیین اینکه آیا گسترش کلونال سلول B اتفاق افتاده است یا خیر و نیز جهت تعیین ارتباط کلونال در میان جمعیت‌های مختلف سلول B می‌باشد. توالی‌یابی نسل بعدی (next-generation sequencing) DNA ژنومی و یا RNA بیان شده که از جمعیت‌های سلول‌های B جدا شده است می‌تواند برای دستیابی به توالی‌های CDR3 زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلبولین به کار رود. توالی‌های CDR3 سپس می‌تواند برای شناسایی شاخص‌ترین کلون‌ها، توالی CDR3 مشخصه و ژن‌های V و J استفاده شده در کلون‌های مجزا مورد استفاده قرار گیرد. این اطلاعات می‌تواند به شناسایی گسترش کلونال و نیز ارتباط کلونال بین جمعیت‌های مختلف سلول B در یک فرد کمک کند. با کلون‌کردن سلول‌های B منفرد و توالی‌یابی ژن‌های زنجیره سنگین و سبک ایمونوگلبولین در سلول‌های منفرد، امکان ایجاد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نوترکیب از سلول‌های B منفرد در انسان‌ها و موش‌ها فراهم شده است. این آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در تعیین خود واکنشگری، ایجاد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه آنتی‌ژن‌های حاصل از عوامل عفونی و تخلیص آنتی‌ژن‌های ناشناخته‌ای که موجب پاسخ‌های گسترده سلول‌های B در بیماران می‌گردند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. در حالی که رویکردهای تک‌سلولی قبلی نسبتاً پرکار و سخت بودند، ظهور تکنیک‌های جدید به‌دام‌افتادن قطره (droplet capture) جهت جداسازی سلول‌های منفرد، منجر به تکامل روش‌های بسیار کارآمدتری برای تعیین توالی ژن‌های زنجیره سنگین و سبک ایمونوگلبولین در سلول‌های B مجزا گردید.

کاربردهای تشخیص بالینی تست‌های ایمونولوژیک

تعداد زیادی از تکنیک‌هایی که مورد بحث قرار گرفت در آزمایشگاه‌های بالینی جهت ارزیابی سیستم ایمنی بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند. در اینجا ما تعدادی از رویکردهای رایج آزمایشگاهی را که جهت تشخیص اختلالات سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند به طور خلاصه ارائه می‌کنیم. در بسیاری از موارد، اختلالاتی که با این روش‌ها تشخیص داده می‌شوند توسط تست‌های بسیار تخصصی از جمله آنالیزهای ژنتیکی مولکولی قابل پیگیری می‌باشند.

فلوسیتومتری برای تعیین تعداد زیرگروه‌های سلول‌های ایمنی در گردش خون

فلوسیتومتری معمولاً برای تشخیص تعداد کل سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های NK و زیرگروه‌های سلول T ($CD8^+$ و $CD4^+$) که در گردش خون حضور دارند، کاربرد دارد (شکل ۷-۲ فصل ۲ را ببینید). تست‌های پیگیری بنابر مورد شامل بررسی زیرگروه‌های سلول T بکر و خاطره (CD45 RA^+/RO^+)، سلول‌های T $\gamma\delta$، سلول‌های B خاطره‌ای که تحت ایزوتایپ سوئیچینگ قرار گرفته‌اند ($CD27^+$ IgM^- IgD^-) و حتی زیر گروه‌هایی از سلول‌های T یاریگر (Treg، Th17، Th2، Th1) می‌باشند.

تست‌های ارزیابی ایمنی ذاتی

تست انفجار اکسیداتیو نوتروفیل (neutrophil oxidative burst assay) عموماً با استفاده از آنالیز فلوسیتومتری دی‌هیدرورودامین (DHR) انجام می‌شود و این تست می‌تواند در بررسی بیماری گرانولوماتوز مزمن بارز و همچنین ناقلین وابسته به X این بیماری کاربرد داشته باشد. در این تست، DHR که یک ترکیب غیرفلورسنت لیپیدی محلول می‌باشد به سوسپانسیون نوتروفیل‌ها اضافه شده و سپس این نوتروفیل‌ها توسط PMA تحریک می‌شوند. هیدروژن پراکسیدی که در طی فرآیند انفجار تنفسی توسط فاگوسیت‌اکسیداز یا میلوپراکسیداز نوتروفیل‌ها تولید می‌شود، می‌تواند DHR را اکسیده کند. اکسیداسیون DHR، آن را به ترکیب رودامین کاتیونیک دارای فلورسانس سبز تبدیل می‌کند که در میتوکندری قرار گرفته و توسط فلوسیتومتری قابل شناسایی می‌باشد.

تست‌های سیتوتوکسیسیتی سلول NK (NK cell cytotoxicity assays) کشته‌شدن جمعیت سلول‌های هدف (سلول‌های فاقد MHC) را توسط سلول‌های NK در ex vivo مورد ارزیابی قرار می‌دهند. مقدار کم، نشان‌دهنده اختلال عملکرد سلول NK می‌باشد و برای ارزیابی بیمارانی با عفونت مکرر (به خصوص نوع ویروسی) و همچنین بیماران مشکوک به نوع اولیه لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک (HLH) کاربرد دارد.

تست‌های ارزیابی ایمنی هومورال

شناسایی سرولوژیک آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای تشخیص بیماری عفونی و تعیین گروه‌های خونی بیش از یک قرن است که مورد استفاده قرار می‌گیرند. در عفونت‌ها، آنتی‌بادی‌های IgM اختصاصی، نشان‌دهنده مواجهه اخیر با یک پاتوژن می‌باشد و آنتی‌بادی‌های IgG در طی دو هفته بعد از شروع بیماری قابل شناسایی بوده و ده‌ها سال بعد نیز حضور خواهند داشت.

الکتروفورز پروتئین‌های سرم می‌تواند جهت تشخیص گاماگلوبین‌های کاهش یافته در بیماری‌های نقص ایمنی و افزایش (اوج) ایمونوگلبولین‌های مونوکلونال (که مرتبط با گسترش کلونال پلاسماسل‌های سرطانی و پیش‌سرطانی می‌باشند) کاربرد داشته باشد.

سطح سرمی کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی شامل IgG، IgA، IgM و IgE و همچنین زیرکلاس‌های IgG غالباً با نفلومتری اتوماتیک مورد سنجش قرار می‌گیرد. در این روش رقتی از سرم بیمار با آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه زنجیره سنگین ایمونوگلبولین‌های متفاوت مخلوط شده و کمپلکس‌های ایمنی کوچکی تشکیل می‌شود که مورد شناسایی قرار می‌گیرد و با سنجش پراکنش نور به صورت کمی بررسی می‌گردد. اندازه‌گیری سطح زیرکلاس‌های IgG سرم برای بیمارانی که مقادیر طبیعی متمایل به پایین میزان کل IgG (≤۴۰۰mg/dL، در جمعیت بالغین) را دارند، بسیار کمک کننده می‌باشد.

مقادیر و عملکرد کمپلمان در زمینه‌های بالینی متعددی همچون عفونت‌های مکرر، آنژیوادم مکرر و/یا بیماری‌های خودایمنی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در مورد عفونت‌های مکرر (خصوصاً با ارگانیسم‌های کپسول‌دار نظیر نایسریا)، میزان CH50 به عنوان تست غربالگری اولیه پیشنهاد می‌شود و در صورت کاهش و یا فقدان CH50، آنالیز مسیرها با جزئیات بیشتری پیگیری می‌شود. CH50 یک تست غربالگری جهت ارزیابی نقص در مسیر کلاسیک و یا مسیرهای انتهایی محسوب می‌شود و با اندازه‌گیری توانایی سرم بیمار جهت همولیز گلبول‌های قرمز گوسفند (که از قبل با آنتی‌بادی‌های تثبیت کننده کمپلمان پوشیده شده‌اند) تعیین می‌شود. CH50، رقتی از سرم می‌باشد که قادر به همولیز ۵۰٪ گلبول‌های قرمز باشد. آنالیز هر یک از پروتئین‌های کمپلمان به وسیلهٔ نفلومتری و روش‌های مختلف الایزا قابل انجام می‌باشد. در مورد آنژیوادمای مکرر، تعیین مقدار C4 اغلب به عنوان تست غربالگری اولیه پیشنهاد می‌شود و در موارد کاهش میزان C4 و/یا در موارد بالینی مشکوک به نقص زمینه‌ای مهارکننده C1، با اندازه‌گیری میزان و عملکرد مهارکننده C1 پیگیری می‌گردد. در مورد بیماری‌های خودایمنی، میزان کاهش یافته C3 و/ یا C4، معیار ارزشمندی جهت تشکیل مداوم کمپلکس‌های ایمنی می‌باشد.

غربالگری اتوآنتی‌بادی برای طیفی از ویژگی‌ها، بسته به زمینه بالینی قابل انجام می‌باشد، به این منظور با استفاده از تکنیک‌های مختلف، حضور ایمونوگلوبین‌هایی که به آنتی‌ژن‌های تخلیص شده و یا سلول‌ها متصل می‌شوند، در سرم بیمار سنجیده می‌شود.

پاسخ‌های واکسن (vaccine responses)، معمولاً جهت ارزیابی عملکرد سیستم ایمنی هومورال اندازه‌گیری می‌شوند. پاسخ‌ها با اندازه‌گیری میزان IgG اختصاصی موجود در سرم علیه هر دو سری آنتی‌ژن‌های وابسته به سلول T (پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌ها مانند واکسیناسیون علیه توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری و هموفیلوس آنفلوانزا تیپ B) و آنتی‌ژن‌های غیروابسته به T (پلی‌ساکاریدها مانند نوموواکس [Pneumovax]) سنجیده می‌شود. تیتر معمولاً حدود ۶ هفته بعد از واکسیناسیون اندازه‌گیری می‌شود و تیترهای کم، بررسی‌های بیشتری را جهت تشخیص نقص ایمنی وابسته به سلول B می‌طلبد.

تست‌های ارزیابی ایمنی سلولی

حلقه‌های خارج شده پذیرنده سلول T (T cell receptor excision circles [TREC] که از نوترکیبی V-D-J طی بلوغ سلول T تشکیل می‌شود و سنجش آن به عنوان تست غربالگری خون نوزادان در اکثر مناطق ایالات متحده اجباری می‌باشد. تعیین میزان TREC جهت ارزیابی خروجی سلول‌های T تازه تولید شده از تیموس کاربرد دارد و میزان کم آن نشان‌دهنده نقص سلول‌های T می‌باشد که بررسی بیشتر برای بیماری نقص ایمنی مختلط شدید (SCID) را می‌طلبد.

تست ارزیابی تکثیر سلول T جهت سنجش عملکرد این سلول انجام می‌شود. در این تست تحریک سلول‌ها (در خارج از بدن) به وسیلهٔ میتوژن‌هایی همچون میتوژن pokeweed (PWM) و فیتوهماگلوتینین (PHA)، آنتی‌ژن‌های اختصاصی (معمولاً از کاندیدا و توکسوئید کزاز استفاده می‌شود) و یا آنتی‌بادی‌های ضد CD3 و CD28 صورت می‌گیرد. تکثیر شدید سلولی در پاسخ به این محرک‌ها نشان‌دهنده عملکرد بدون نقص سلول T می‌باشد.



واژه‌یاب

آ

آتاکسی تلانژکتازی، ۷۲۸
آتوپی، ۶۷۴
آرتمیس، ۲۹۷
آسم، ۶۹۷
آگاماگلبولینمی بروتون، ۷۲۰
آگاماگلبولینمی وابسته به X، ۷۲۰
آلرژن، ۶۷۷
آلرژی، ۶۷۴
آلرژی‌های غذائی، ۷۰۰
آلوآنتی‌ژن، ۵۷۴
آلوتیپ، ۱۶۸
آلوراکتیو، ۵۷۵
آلوگرافت، ۵۷۴
آمیلوئید P، ۱۳۱
آمین‌های وازواکتیو، ۶۸۷
آنافیلاتوکسین، ۴۵۳
آنافیلاکسی، ۶۹۶
آنتاگونیست‌های پذیرندهٔ H1، ۷۰۰
آنتی‌بادی، ۱۵۸
آنتی‌بادی انسانی شده، ۱۷۰
آنتی‌بادی منوکلونال، ۱۶۹
آنتی‌بادی‌ها، ۱۵۶
آنتی‌بادی‌های طبیعی، ۳۰۸، ۴۱۸
آنتی‌ژن لوئیس، ۶۰۳
آنتی‌ژن A و B، ۶۰۱
آنتی‌ژن‌ها، ۱۵۶
آنتی‌ژن‌های رزوس (Rh)، ۶۰۳
آنتی‌ژن‌های ABO، ۶۰۱
آنتی‌ژن‌های لوئیس، ۶۰۳
آنتی‌ژن‌های H، ۶۰۱
آنتی‌ژن‌های TI، ۳۹۴
آنتی‌ژن H، ۶۰۱
آنتی‌سرم، ۱۵۸
آنرژی، ۵۰۴
آنزیم AID، ۴۱۰

الف

ائوزینوفیل، ۳۵، ۶۷۸، ۶۹۰
اپسونیزاسیون، ۴۲۸، ۴۲۹
اپسونیزه‌شدن، ۲۰
اپسونین‌ها، ۳۳، ۱۲۸
اپی‌توپ، ۱۳، ۱۷۶
اپی‌توپ‌های غالب ایمنی، ۲۲۳
اپیدمیولوژی ایدز، ۷۴۱
اثرات آلوستریک، ۴۲۷
اثر سایتوپاتیک ویروس‌ها، ۵۵۳
ادجوانت‌ها، ۱۵۰
ادجوان‌ها، ۳۲۹، ۵۶۹، ۵۷۰
ادم آنژیونوروتیک ارثی، ۴۴۹
ازدیاد حساسیت دیررس، ۶۵۵
ازدیاد حساسیت زودرس، ۶۴۵، ۶۷۴
اساس ژنتیکی خودایمنی، ۵۲۵
اسپوروزوئیت، ۵۶۴
اسپوندیلیت انکیلوزان، ۵۲۷
استرپتوکوک‌های β ـ همولیتیک، ۵۴۵
اسفنگوزین ۱ ـ فسفات، ۸۳
اعضای لنفاوی اولیه، ۴۹
اکسیداز فاگوسیتی، ۷۰۸
اکسید نیتریک، ۱۴۳

التهاب، ۴۵۸
الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن، ۹۷
انتقال خون، ۶۰۰
اندوزوم، ۲۱۸
اندونوکلئازها، ۲۹۸
انفجار تنفسی، ۱۴۳
انکوژن‌ها، ۴۱۳
انگل‌های تک‌یاخته‌ای، ۵۶۲
اوراسیل ـ N ـ گلیکوزیلاز، ۴۰۹
ایدز، ۷۳۱
ایدیوتیپ، ۱۶۸
ایزوتایپ، ۱۶۴، ۱۸۲
ایزوتایپ سوئیچینگ، ۱۸۲
ایزوتایپ (کلاس) سوئیچینگ، ۴۰۴
ایزوتایپ (کلاس) سوئیچینگ زنجیره سنگین، ۴۰۴
ایزوتایپ IgA، ۴۲۸
ایزوتیپ سوئیچینگ، ۴۰۴
ایمنی آداپتیو، ۱۱
ایمنی آداپتیو در سیستم معدی ـ روده‌ای، ۴۶۸
ایمنی ذاتی، ۱۱
ایمنی ذاتی در برابر ویروس‌ها، ۵۵۳
ایمنی ذاتی معدی ـ روده‌ای، ۴۶۵
ایمنی غیرفعال، ۱۷
ایمنی فعال، ۱۶
ایمنی هومورال، ۳۸۷، ۴۲۴
ایمونوتراپی سلولی انتخابی، ۶۳۰
ایمونوژن، ۱۷۵
ایمونوفلورسانس، ۸۲۲
ایمونوگلبولین، ۱۵۸
ایمونیزاسیون غیرفعال، ۵۷۰
اینترفرون ـ گاما، ۳۵۷
اینترفرون‌های نوع I، ۱۳۵
اینترلوکین ـ ۱، ۱۳۸
اینترلوکین ـ ۶، ۱۳۸
اینترلوکین ـ ۴، ۳۶۳
اینترلوکین ۱۳، ۳۶۳
اینترلوکین ـ ۵، ۳۶۵
اینتگرین‌ها، ۷۰
اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری‌فسفات، ۲۵۲

ب

بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی، ۲۸۴
بازوفیل، ۳۵، ۶۷۸
بتادو میکروگلبولین، ۲۰۶
برادی‌کینین، ۴۵۰
بلوغ سلول T، ۳۱۳
بلوغ لنفوسیتی، ۲۸۰
بلوغ میل پیوندی، ۱۸۱، ۴۱۰
بیماری پیوند علیه میزبان، ۶۰۵
بیماری سرم، ۶۵۱، ۶۵۲
بیماری شاگاس، ۴۵۸
بیماری گرانولوماتوز مزمن، ۱۴۳، ۷۰۸
بیماری‌های ازدیاد حساسیت، ۶۴۳، ۶۴۵
بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی، ۶۵۲
بیماری‌های ناشی از کمپلکس‌های ایمنی، ۶۵۱

پ

پاسخ‌های آنتی‌بادی اولیه و ثانویه، ۳۸۹
پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از T، ۴۱۸
پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، ۱۳
پذیرنده آنتی‌ژنی سلول‌های T، ۲۴۰
پذیرنده کمپلمان نوع ۴، ۴۴۸
پذیرنده‌های رفتگر، ۱۱۷
پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I، ۲۶۹
پذیرنده‌های شبه ـ NOD، ۱۰۶
پذیرنده‌های شبه ـ RIG، ۱۱۰
پذیرنده‌های شبه ـ Toll، ۱۰۱
پذیرنده‌های شناساگر الگو، ۹۹
پذیرنده‌های کموکاین‌ها، ۷۴
پذیرنده‌های مهاری، ۲۳۹
پذیرنده‌های Fc، ۴۲۹
پذیرنده FceRI، ۶۸۱
پذیرنده IL-12، ۱۳۹
پذیرنده TNF، ۱۳۶
پذیرندهٔ Fc نوزادی، ۴۳۰
پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۱، ۴۴۵
پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۲، ۴۴۶
پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۳، ۴۴۷
پذیرندهٔ نوع ۲ کمپلمان، ۲۶۲
پذیرندهٔ Fc نوزادی، ۱۷۴
پردازش آنتی‌ژن، ۲۱۱

پرفورین، ۱۲۳، ۳۸۳
پروپردین، ۴۳۹
پروتئوگلیکان‌ها، ۶۸۹
پروتئین بازی اصلی، ۴۳۴
پروتئین C3 کمپلمان، ۴۳۶
پروتئین واکنشگر ـ C، ۱۳۱
پروتئین‌های آداپتور، ۲۳۵
پروتئین‌های CD3، ۲۴۰
پروتئین Tat، ۷۳۶
پروستاگلاندین، ۶۸۹
پرو‌ویروس، ۷۳۵
پلاسماسل، ۴۷
پلاسماسل‌ها، ۴۲۵
پنتراکسین‌ها، ۱۳۱
پنوموسیستیس جیروسی، ۷۲۴
پورین نوکلئوزید فسفوریلاز، ۷۱۷
پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای، ۶۲
پولپ سفید، ۶۱
پولپ قرمز، ۶۱
پیوند، ۵۷۳
پیوند آلوژن، ۵۷۴
پیوند اتولوگ، ۵۷۴
پیوند زنوژن، ۵۷۴، ۵۹۹
پیوند هم ژن، ۵۷۴

ت

تئوری سلولی بودن، ۱۹
تاپاسین، ۲۱۶
تب روماتیسمی، ۵۴۵
تحمل به خود، ۴۹۷
تحمل دهانی، ۴۸۰، ۵۲۲
تحمل لنفوسیت B، ۵۱۸
تحمل لنفوسیت T، ۵۰۱
تحمل محیطی، ۳۱۹
تحمل محیطی سلول B، ۵۲۰
تحمل محیطی سلول T، ۵۰۴
تحمل مرکزی، ۳۱۹، ۴۹۹
تحمل مرکزی سلول B، ۵۱۸
تحمّل مرکزی سلول T، ۵۰۱
تریپانوزوم بروسئی، ۵۶۴
تریپانوزوم رودزینس، ۵۶۵
تریپانوزومیازیس، ۵۶۱
تست سازگاری متقاطع، ۵۹۳
تعدیل‌کنندهٔ ایمنی، ۵۶۹
تقلید مولکولی، ۵۳۳
تکامل لنفوسیت B، ۲۹۹
تکامل لنفوسیت‌های T، ۳۱۱
تکنیک ایمونوپراکسیداز، ۸۲۳
تنظیم‌کننده‌های نسخه‌برداری، ۴۱۶
تنوع، ۱۳، ۱۸۰
تنوع اتصالی، ۲۹۸
تنوع ترکیبی، ۲۹۸
توالی‌های سیگنال نوترکیبی، ۲۹۲
تولرانس، ۴۹۸
تولرانس در لنفوسیت‌های B، ۵۱۸
تولروژن، ۴۹۷
تیموس، ۵۲
تیموسیت، ۵۳
تیموسیت‌های دوگانه مثبت، ۳۱۵
تیموسیت‌های دوگانه منفی، ۳۱۳

ث

ثابت تفکیک، ۱۷۸
ثابت سرعت اتصال، ۸۲۴
ثابت سرعت تجزیه، ۸۲۴

ج

جابجایی‌های کروموزومی، ۴۱۳

چ

چاپرون، ۱۷۲

ح

حامل، ۱۷۵
حذف آللی، ۳۰۵
حذف ایزوتایپ زنجیره سبک، ۳۰۶
حذف کلونال، ۲۸۷
حساس‌شدن متقاطع، ۵۵۵
حساسیت تماسی، ۶۵۵
حساسیت‌زدائی، ۷۰۱
حسگر، ۵۱۵

خ

خاطره، ۱۴
خنثی‌سازی میکروب‌ها، ۴۲۷

د

داربست، ۱۷۰
درمان و پیشگیری ایدز، ۷۴۶
دسیدوا، ۴۹۱
دکتین‌ها، ۱۱۶
دومین‌های SH2، ۲۳۵
دومین Ig، ۱۶۰
دهنده، ۵۷۳
دی‌آسیل‌گلسیرول، ۲۵۲
دیابت نوع ۱، ۶۶۸
دیالیز تعادلی، ۸۲۳
دیفنسین‌ها، ۱۱۸

ر

راپامایسین، ۵۹۵
رادیوایمونواسی، ۸۱۴
رد حاد، ۵۸۶
رد فوق حاد، ۵۸۵
رد مزمن، ۵۸۹
رسوب ایمنی، ۸۱۷
رینیت آلرژیک، ۷۰۰

ز

زایموژن، ۴۳۵
زنجیره ثابت، ۲۱۹
زنجیره سبک، ۱۶۶
زنجیره سبک Igk، ۲۸۸
زنجیره سبک Igl، ۲۸۸
زنجیره‌های سبک جانشین، ۳۰۲
زنجیرهٔ gc، ۷۱۵
زنوآنتی‌ژن، ۵۷۴
زنوراکتیو، ۵۷۵
زنوگرافت، ۵۷۴، ۶۰۰
زیررده‌های Th1، Th2 و Th17، ۳۵۱

ژ

ژن فعال‌کننده نوترکیبی ۲، ۲۹۵
ژن‌های پاسخ ایمنی، ۱۹۸
ژن‌های HIV، ۷۳۱
ژن ICOS، ۷۲۴

س

سازمان‌یابی لوکوس‌های ژنی ایمونوگلبولین، ۲۸۸
سازمان‌یابی لوکوس‌های ژنی پذیرنده سلول T، ۲۹۰
سایتوتوکسی‌سیتهٔ سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی (ADCC)، ۴۳۳
سایتوتوکسیسیتی با واسطه CTL، ۳۷۹
سپسیس، ۱۴۵
سرگلایسین، ۳۸۳
سرم، ۱۵۷
سلکتین، ۶۷
سلولهای B ناحیهٔ حاشیه‌ای، ۴۱۷
سلول‌های T تنظیمی، ۵۰۹
سلول‌های CD4+ T، ۳۱۶
سلول‌های بنیادی، ۶۰۴
سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید، ۱۲۰
سلول‌های لنفوئیدی ذاتی، ۴۹
سلول‌های B خاطره، ۴۱۵
سلول‌های B-1، ۳۰۸، ۴۱۸
سلول‌های Bفولیکولار، ۳۰۷
سلولهای B ناحیه حاشیه‌ای، ۳۰۹
سلول‌های B ناحیه مارژینال، ۳۰۷
سلول‌های CD8+، ۳۱۶
سلول‌های NKT، ۳۷۱
سلول‌های Pre-B، ۳۰۲
سلول‌های T خاطره‌ای، ۸۷، ۳۴۰
سلول‌های Th1، ۳۵۸
سلول‌های Th17، ۳۶۶
سلول gd T، ۳۲۰
سندرم چدیاک – هیگاشی، ۷۱۱
سندرم دی‌جرج، ۷۱۸
سندرم لنفوسیت برهنه، ۲۰۴، ۷۱۹
سندرم ویسکوت – آلدریچ، ۷۲۸
سیتوکروم b558، ۷۰۸
سیستم کمپلمان، ۴۳۴
سیکلوسپورین، ۵۹۴
سیکلوفیلین، ۲۵۴
سیناپس ایمونولوژیک، ۲۴۹
سینوس حاشیه‌ای، ۶۲

ش

شاخص، ۱۷۶
شاخص‌های خطی، ۱۷۶
شاخص‌های فضایی، ۱۷۷
شناسایی غیرمستقیم، ۵۷۸
شوک آنافیلاکتیک، ۶۹۷
شیستوزوما مانسونی، ۵۶۳

ض

ضربهٔ مرگ، ۳۷۹، ۳۸۲

ط

طحال، ۶۱

ع

عامل فعال‌کنندهٔ پلاکت، ۶۹۰
عرضه مستقیم، ۵۷۸

غ

غلتیدن (rolling) وابسته به سلکتین، ۷۶

ف

فاکتور فون ویلبراند، ۵۸۶
فاکتور AP-1، ۲۵۶
فاکتور B، ۴۳۷
فاکتور نکروزدهندهٔ تومور، ۱۳۳
فاکتور D، ۴۳۷
فاکتورهای نسخه‌برداری، ۲۵۴
فاکتورهای نسخه‌برداری RORgt، ۳۶۷
فاکتور H، ۴۵۰
فاکتور I، ۴۵۰
فاگوزوم، ۲۱۸
فاگوسیت‌ها، ۲۶
فاگولیزوزوم، ۲۱۹، ۴۳۲
فسفاتیدیل اینوزیتول بی‌فسفات، ۲۴۷
فسفولیپاز A2، ۶۷۷
فسفولیپاز C، ۲۶۳
فلوروکروم، ۸۲۲
فلوسیتومتری، ۸۱۹
فیدبک آنتی‌بادی، ۴۲۰
فیکولین‌ها، ۱۳۲

ق

قطعات ژنی V، ۲۸۸

ک

کاتلیسیدین‌ها، ۱۱۹
کالسی‌نورین، ۵۹۴
کالنکسین، ۱۷۲
کانال CRAC، ۲۵۲
کراتینوسیت، ۴۸۵
کروماتوگرافی براساس میل پیوندی، ۸۱۷
کریپتوکوکوس نئوفورمنس، ۵۵۳
کشتن سلولی توسط CTL ها، ۳۷۹
کلسیم/کالمودولین، ۵۹۴
کلسی‌نورین، ۲۵۲، ۲۵۵
کلکتین، ۱۳۱
کمبود اجزاء انتهائی کمپلمان، ۴۵۶
کمبود اجزاء مسیر آلترناتیو، ۴۵۵
کمبود پذیرنده‌های کمپلمان، ۴۵۶
کمبود پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان، ۴۵۶
کمپلکس حمله به غشا، ۴۴۳
کمپلکس حمله به غشاء، ۱۳۰
کمپلمان، ۱۲۹
کمک پذیرنده‌های سلول T، ۲۴۲
کمک‌محرک B7-1، ۳۲۸
کمک‌محرک B7-2، ۳۲۸
کمک محرک‌ها، ۱۹۰
کمک‌محرک‌ها، ۳۲۷
کندروئیتین، ۶۸۹
کهیر، ۷۰۰
کینازهای خانوادهٔ SRC، ۲۶۰
کینازهای Janus ۲۷۲
کینین، ۴۵۰

گ

گرآنزیم‌ها، ۳۸۳
گرانزیم‌ها، ۱۲۳
گرانولوم، ۵۵۰
گرانول‌های آزوروفیلیک، ۲۸
گرانول‌های بیربک، ۴۸۵
گروه خونی ABO، ۵۹۱
گره‌های لنفی، ۵۶

گزینش منفی، ۲۸۷
گسترش کلونی، ۴۳
گنجینهٔ آنتی‌بادی، ۱۸۰
گنجینهٔ لنفوسیتی، ۱۳
گوانوزین تری‌فسفات، ۲۵۱
گیرنده، ۵۷۳

ل

لامینا پروپریا، ۴۷۱
لانگرین، ۴۸۵
لانه‌گزینی سلول‌های T بکر، ۸۰
لانه‌گزینی لکوسیتی، ۶۷
لکوترین، ۶۸۹
لنتی‌ویروس، ۷۳۱
لنفوتوکسین، ۱۳۴
لنفوسیت‌ها، ۳۸، ۴۲
لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی، ۱۱۹
لنفوسیت‌های ارتشاحی تومور، ۶۱۸
لنفوسیت‌های بکر، ۴۴
لنفوسیتهای خودواکنشگر، ۴۹۸
لنفوسیت‌های B، ۴۰
لنفوسیت‌های T، ۲۲، ۴۰
لنفوسیت‌های T تنظیمی، ۵۰۹
لنفوسیت‌های Tgd، ۳۲۰
لوپوس اریتماتو سیستمیک، ۶۶۲
لیپوتئیکوئیک اسید، ۱۰۴
لیز سلول‌های هدف توسط CTLها، ۳۷۹
لیگاز یوبیکوئیتین، ۵۰۶
لیگاند CD40، ۳۳۵
لیگاند FAS، ۳۸۳

م

ماست‌سل، ۳۴، ۶۷۸، ۶۷۹
ماست‌سل‌ها، ۱۲۸
مالاریا، ۵۶۱، ۵۶۴
مالتیپل اسکلروزیس، ۶۶۶
مایت‌ها، ۵۶۱
مایکوفنلیک اسید، ۵۹۶
مبدل C3 مسیر آلترناتیو، ۴۳۷
مبدل C3، ۱۳۰، ۴۴۱
مبدل C5، ۱۳۰، ۴۴۲
مجموعه‌های تمایزگذاری، ۱۶۹
مراکز زایگر، ۴۱۳
مسیر آلترناتیو، ۱۳۰، ۴۳۵
مسیر آلترناتیو فعال‌شدن کمپلمان، ۴۳۷
مسیر کلاسیک، ۱۲۹، ۴۳۵، ۴۳۹
مسیر کیناز RAS-MAP، ۲۶۳
مسیر لکتین، ۱۳۰، ۴۳۵
مسیر میتوکندریایی، ۵۱۵
مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان، ۴۳۵
مسیرهای JAK-STAT ۲۷۲
مسیر RAS، ۲۵۱
مغز استخوان، ۵۰
مکانیسم‌های خودایمنی، ۵۲۲
مناطق C زنجیره سنگین، ۱۶۴
منطقه لولا، ۱۶۶
موتاسیون سوماتیک ژن‌های Ig، ۴۱۰
مولکول CD5، ۳۰۸
مولکول‌های MHC کلاس II، ۲۰۷
مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی، ۱۸۷
مولکول‌های CD8، ۲۴۳
مولکول‌های MHC کلاس I، ۲۰۶
مهارکنندهٔ C1 (C1 INH)، ۴۴۹
میانجی‌های از پیش ساخته شده، ۶۸۷
میانجی‌های تازه ساخته شده، ۶۸۷
میل پیوندی، ۱۷۸
میل پیوندی تام، ۱۷۸
میلوما، ۱۶۸

ن

ناچ، ۲۳۴
نایسریا، ۴۵۳
نقاط کنترل، ۲۸۵
نقص انتخابی IgA، ۷۲۳
نقص ایمنی شایع متغیر، ۷۲۳
نقص چسبندگی لکوسیت نوع ۱، ۷۱۰
نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۳، ۷۱۱
نقص ADA، ۷۱۵
نقص ZAP-70، ۷۲۰
نواحی سوئیچ، ۴۰۷
نواحی شاخص‌های مکمل، ۱۶۳
نوترکیبی سوئیچ، ۴۰۷

نوترکیبی V(D)J، ۲۸۷، ۲۹۱
نوتروفیل، ۲۸
نورآمینیداز، ۵۵۹
نوکلئوتیدهای N، ۲۹۹
نوکلئوتیدهای P، ۲۹۹
نونامر، ۲۹۲
نیتریک اکساید، ۶۹۲

و

واسطه‌های فعال اکسیژن، ۱۴۳
واسکولیت تجربی، ۶۵۲
واکسن، ۵۶۵
واکسن‌های تهیه‌شده از آنتی‌ژن سنتتیک، ۵۶۸
واکسن‌های تهیه‌شده از DNA، ۵۶۹
واکسن‌های زیرواحد، ۵۶۷
واکسن‌های کونژوگه، ۴۱۶
واکسیناسیون، ۱۰، ۵۶۵
واکنش آرتوس، ۶۵۲
واکنش تورم و قرمزی، ۶۹۱، ۶۹۲
واکنش زودرس، ۶۹۱
واکنش فاز دیررس، ۶۹۳
واکنش متقابل CD40: CD40L، ۳۹۸
واکنش متقاطع، ۱۸۰
واکنش DTH، ۶۵۶
وسترن بلاتینگ، ۸۱۷
ویرایش پذیرنده، ۲۸۷، ۳۰۹
ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی، ۵۵۷
ویروس واکسینیا، ۵۶۸
ویژگی‌های TLR، ۱۰۳

ه

هاپتن، ۱۷۵
هایپرموتاسیون، ۴۱۰
هپارین، ۶۸۹
هماگلوتینین، ۴۲۷
هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه، ۴۵۰
هیبریدوما، ۱۶۹
هیستامین، ۴۵۳، ۶۸۷
هیستوپلاسماکپسولاتوم، ۵۵۳

ی

یوبی‌کوئیتین، ۲۱۵، ۲۶۶

NINTH EDITION

CELLULAR AND MOLECULAR IMMUNOLOGY

• Abul K. Abbas MBBS • Andrew H. H. Lichtman MD PhD • Shiv Pillai MBBS PhD